



Die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste.



Die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste

von

Dr. **David Hansemann,**
Privatdocenten an der Universität Berlin und Prosector am Krankenhaus im Friedrichshain.

Mit 83 Figuren im Text.

Berlin 1897.
Verlag von August Hirschwald.
N.W. Unter den Linden 68.

Inhalts-Verzeichniss.



Einleitung.

Von jeher hat das Studium der Geschwülste die Forscher besonders angezogen, und es ist ein eigener Trieb gewesen, der die Histologen und Pathologen immer wieder auf dieses Gebiet hingedrängt hat. Besonders übten diejenigen Tumoren, die wir heutzutage als bösartige zu bezeichnen pflegen, ihre Anziehungskraft auf die Untersucher aus und wenn sich auch im Laufe der Zeit die Begriffe vielfach änderten, erweiterten und einengten, so haben im Wesentlichen doch immer wieder dieselben Objecte zur Untersuchung vorgelegen und die Fragen über Ursachen, Wesen und Entstehen waren in allen Jahrhunderten sehr ähnliche. Wenn man von Hippokrates bis jetzt die Namen verfolgt, an die sich die historische Entwickelung unserer Kenntnisse von den Geschwülsten knüpft, so findet man die besten darunter und an der Spitze der Bewegungen, die die Fortschritte der Erkenntniss bezeichnen. Soranus, Galen, Morgagni, Cruveilhier, Lebert, Meckel, Virchow, Thiersch, Waldeyer, Volkmann, die bekanntesten Vorkämpfer der Wissenschaft sind dabei beteiligt, um unzählige Andere gar nicht zu nennen, von denen jeder einen Stein zu dem Bauwerk beitrug.

Fragt man nun, was diese Anziehungskraft bewirkt, so liegt die Antwort klar vor uns. In erster Linie ist es das Unbekannte, das mystische Dunkel, das um eine sich so häufig wiederholende Erscheinung gehüllt ist, die Frage, die der Laie tausendmal an den Arzt stellt und die sich der Forscher immer wiederholt, woher kommt der Krebs? und die immer wieder mit einem Ignoramus beantwortet werden muss. Es giebt Vieles, was wir nicht wissen, aber Wenig, wobei uns die Unwissenheit so aufdringlich vor Augen tritt, wie bei den Tumoren. Das Endziel aller Untersuchungen auf medicinischem Gebiet, die Hilfe und Heilung steht bei den Tumoren noch auf demselben Standpunkt, wie vor 50 Jahren. Das Messer ist noch immer die einzige Zuflucht und doch ist die operative Entfernung eines Körperteiles keine Heilung, sondern nur ein Notbehelf zur Lebensrettung des Patienten. Die Erkenntniss der Aetiologie muss das letzte Streben sein und

dahin kann nur der bisher eingeschlagene Weg führen über die genaueste Erkenntniss des Wesens.

Diese Erkenntniss hat aber eine nützliche Folge, auch solange die Aetiologie unbekannt ist. Sie fördert die Diagnose und zwar zu möglichst früher Zeit. Denn so lange die Operation das einzige Hilfsmittel ist, muss dieselbe so früh wie möglich ausgeführt werden. Das beginnende Carcinom soll diagnosticirt werden, so lange seine Exstirpation möglich und zwar mit tunlichst geringer Verstümmelung möglich ist.

Aber noch eine andere Seite der Geschwulstlehre ist es, die unser Interesse in höchstem Maasse erweckt, das sind die biologischen Vorgänge, die sich an den Zellen abspielen. Hier treten uns Ereignisse aus dem Zellenleben entgegen, wie bei keinem anderen normalen oder pathologischen Process. Wir sehen nicht nur Zellen werden und vergehen, sondern wir sehen sie in besonderer Weise sich verändern, Formen annehmen, die sie vorher nicht hatten, Functionen verrichten, die sie vorher nicht im Stande waren, auszuführen. Es entsteht eine neue Welt auf dem Boden der alten, die uns tiefer in das Können der Zellen blicken lässt, als dies anderswo möglich ist. Während alle übrigen pathologischen Veränderungen in einer Steigerung oder Abschwächung der normalen Functionen der Zellen bestehen, so sehen wir hier veränderte Functionen auftreten, wir lernen die Zellen von einer neuen, anderswo unbekannten Seite kennen.

Das Eindringen in die biologischen Eigenschaften der Geschwulstzellen fördert wieder die Erkenntniss von dem Wesen der Geschwülste und dadurch wiederum die frühzeitige Diagnose. Es besteht also ein unmittelbarer und wichtiger Zusammenhang zwischen den ideal wissenschaftlichen Betrachtungen und dem practischen Bedürfniss.

Alle Dinge, die wir kennen lernen wollen, sind wir gewohnt in ein bestimmtes Schema zu bringen, wir ordnen sie nach Classen und Familien, ähnliche bezeichnen wir als verwandt und glauben so die Verbreitung der Kenntnisse zu erleichtern. Das ist auch von jeher bei den Geschwülsten geschehen, doch ist hier das Schematisiren von ganz besonderer Gefahr, denn in Wirklichkeit giebt es kaum zwei Geschwülste, die sich in ihrem Aussehen und in ihrem Verlauf vollkommen gleichartig verhalten. Vor allem ist die Eigenschaft des Bösartigen nicht derart, dass sie sich morphologisch an jedem Tumor notwendig darstellen müsste. Die Diagnose, ob ein Tumor bösartig ist oder werden kann, ist vorzugsweise Sache der Erfahrung und und soll nicht die Grundlage abgeben für eine Klassificirung der Geschwülste. Aber diese Erfahrung braucht nicht für jeden Einzelnen wieder rein empirisch zu sein. Die Bösartigkeit äussert sich in dem schrankenlosen Wachsthum, in der Generalisation und in der Aeusserung schädigender Lebenseigenschaften. Das Alles sind Verhältnisse, die die normalen Zellen des Körpers nicht besitzen und sie müssen sich in irgend einer Weise an den Zellen morphologisch äussern. Ob diese morphologischen Eigenschaften immer für uns

wahrnehmbar sind und wenn dies der Fall ist, wie sie sich äussern, muss also Gegenstand des Studiums sein.

Wenn solche Untersuchungen zu einem Resultate führen, so müssen sie für jede neue Betrachtung zur Richtschnur werden und insofern können sie doctrinär wirken und als sichere Grundlage für weitere Erfahrungen dienen. Bei jeder neuen Einzelbeobachtung müssen sämmtliche Fragen auf's Neue beantwortet werden und erst, wenn dies geschehen ist, resultirt daraus die Diagnose.

Ein Schema zu verlangen, in dem gesagt wird, eine Geschwulst, die so und so aussieht, ist gutartig und eine die anders aussieht, ist bösartig, schliesst sich dadurch von selbst aus. Jede gestellte Diagnose ist das Resultat einer Denkarbeit, auf Grund einer Summe von Beobachtungen und Erfahrungen.

Man gehe niemals an die histologische Untersuchung einer Geschwulst heran mit der Frage, ist es ein Carcinom oder ein Sarcom oder sonst etwas, sondern man entwickele die Diagnose wie bei der Krankheit eines Lebenden. Zuerst kommen die grob anatomischen Eigenschaften an die Reihe, dann die allgemein topographischen, die Verteilung der verschiedenen Gewebsarten in der Geschwulst und endlich die Eigenschaften der einzelnen Zellen. Ist das Alles bis zur Grenze des Möglichen studirt, so resultirt die Diagnose von selbst, die dann nur noch in der Benennung besteht.

Mancher lebt in der Vorstellung, der geübte Histologe besitze den Schlüssel, jeder Geschwulst ansehen zu können, ob sie gutartig oder bösartig sei, oder wenigstens müsse er aus Erfahrung wissen, wie sich eine solche Geschwulst verhalten werde. Dass so etwas nicht der Fall ist, liegt auf der Hand, denn die Grenzen, die zwischen den malignen Tumoren und gutartigen Wucherungen liegen, sind so wenig scharfe, sowohl morphologisch als auch physiologisch, dass unmerkliche Uebergänge überall vorhanden sind. Es kann sich also jede Diagnose nur auf die ausgesprochenen Dinge erstrecken und darüber hinaus ist von unserem Wissen nichts weiter zu verlangen.

Wer erwartet, nach der Lectüre dieses Buches ohne weiteres jede Geschwulst als gutartig oder bösartig zu erkennen, der lege es lieber ungelesen bei Seite, denn er wird nur eine Enttäuschung erfahren. Der Zweck dieser Zeilen ist lediglich, dasjenige zusammenfassend darzustellen, was für die Diagnose bösartiger Geschwülste bisher bekannt und mir selbst durch langjährige Erfahrung zur Diagnosenstellung nützlich geworden ist.

Es liegt nicht in der Absicht, eine nur annähernd vollständig historische oder litterarische Entwickelung der einzelnen Fragen zu geben. Nur da, wo es das Verständniss erheischt, finden sich litterarische Angaben, und auch nur soweit, als mir dies im einzelnen Falle notwendig schien. Besonders habe ich darauf Rücksicht genommen, dass diejenigen Arbeiten erwähnt sind, die entweder einen Fortschritt der Geschwulstfrage bedeuten

oder wiederum ausgedehnte zusammenfassende Litteraturverzeichnisse der Specialabschnitte enthalten. Auch wo besondere Controversen bestehen, wird man den Litteraturnachweis nicht vermissen.

Wenn ich mich auch bemüht habe, gerade solche Controversen möglichst objectiv darzustellen, so glaube ich doch, aus der jahrelangen intensiven Beschäftigung mit diesen Fragen die Berechtigung herleiten zu dürfen, den Angaben den subjectiven Stempel meiner Untersuchungsresultate aufzudrücken, und ich hoffe dadurch, wenn auch nur in geringem Umfange, zur Erkenntniss und zur Diagnose der malignen Geschwülste Einiges beitragen zu können.

Die Abbildungen, die sämmtlich nach meinen eigenen Präparaten von Frl. P. Günther möglichst realistisch gezeichnet sind, sind auf dem Wege der Autotypie vervielfältigt und geben daher wieder, was an den Präparaten wirklich zu sehen war. Die Mannigfaltigkeit der Geschwülste verleitet leicht dazu, die Zahl der Abbildungen ins Grosse zu steigern. Die Beschränkung, die ich mir in dieser Hinsicht auferlegt habe, war deshalb notwendig, damit aus dem Buche nicht ein teurer Atlas würde, was nicht dem Plane desselben entsprochen hätte.

Capitel I.

Allgemeine Classification der Geschwülste.

Von jeher hat die Classification der Geschwülste den Anatomen grosse Schwierigkeiten bereitet und dieselbe hat mit fortschreitender Erkenntniss nicht abgenommen, sie ist vielmehr noch gewachsen, so dass es heutzutage kaum eine Einteilung geben dürfte, die sich allgemeiner Anerkennung erfreute. Es liegt das zum grössten Teil in der Natur der Sache begründet. Schon die Definition des Begriffes Geschwulst stösst auf grosse Schwierigkeiten, so dass der Ausspruch Virchow's (1)[1]) heute noch zu Recht besteht: „Wollte man auch Jemand auf das Blut pressen, dass er sagen sollte, was Geschwülste eigentlich seien, so glaube ich nicht, dass man irgend einen lebenden Menschen finden würde, der in der Lage wäre, dies sagen zu können." Es ist die Schwierigkeit der Abgrenzung der Geschwülste, die uns besonders entgegentritt, gleichgiltig, ob man sie nun so, oder Tumoren, Neubildungen, echte Neubildungen, Plasmome oder sonstwie nennen mag, denn nicht im Namen, sondern im Begriff liegt die Schwierigkeit. Nach der einen Seite geht dieser Begriff über in Zustände, die wohl eine Schwellung herbeiführen, die also eine Geschwulst darstellen, die wir aber nicht zu den Neubildungen zu rechnen pflegen. Ich meine die Entzündungsgeschwulst, den Tumor inflammatorius und die Retentionscysten, den Hydrops cysticus. Auf der anderen Seite giebt es echte Neubildungen, die sich nicht als Geschwulst darstellen, die nicht einen geschwollenen Zustand ergeben, sondern einen Defekt, ein Geschwür. Es ist nicht nur die morphologische Aehnlichkeit, die diese verschiedenen Zustände einander nähert, die die Grenzen vollkommen verwischt, sondern die realen Ereignisse, die nicht selten das eine in das andere übergehen lassen. So liegt das Ulcus rotundum dicht neben dem Ulcus carcinomatosum, der Lupus neben dem Cancroid und dem Ulcus rodens, der Hydrops cysticus neben dem Kystoma proliferum etc.

---

[1]) Anmerkung. Die Zahlen beziehen sich auf die Litteraturangabe am Schluss des Buches.

Das sind in Kurzem die Punkte, welche die Schwierigkeit der Definition bestimmen und die es verhindert haben, dass das allgemeine Wort Geschwulst, durch welches jeder geschwollene Zustand bezeichnet wird, durch ein specielles ersetzt worden ist. Während Virchow das Wort Geschwulst noch in diesem weitesten Sinne auffasst und in seiner Onkologie in dieser Richtung behandelt, so spricht er daneben doch immer noch von „echten Geschwülsten", was dem modernen Begriff, wie er uns in den neueren Lehrbüchern entgegentritt, nahe kommt. Doch macht sich im allgemeinen jeder, der sich mit dem Gegenstand beschäftigt, seinen eigenen Begriff „Geschwulst" zurecht, und die neuere Richtung unterscheidet sich hauptsächlich von der früheren dadurch, dass der Tumor inflammatorius, die Retentionscysten und die Infectionsgeschwülste nicht bei den „echten Tumoren" abgehandelt werden. Jedoch sind Versuche, diesen „echten Geschwülsten" einen neuen, präciseren Namen zu geben, bisher gescheitert, nicht weil es an Erfindungsgabe gefehlt hat, sondern weil die wirklich vorhandenen Uebergänge von einem zum andern die Abgrenzung practisch verhindert haben. Man kann sich auch heute noch damit genügen lassen, dass diese Grenzen nicht existiren. Dem denkenden Forscher wird daher der fehlende Name nicht häufig als ein Mangel erscheinen, wohl aber dem Anfänger oder dem Laien auf diesem Gebiete, dem das Schematisiren gewissermassen ein mnemotechnisches Hilfsmittel darstellt.

Etwas anderes ist es mit der Einteilung der Geschwülste in Classen und Arten. Obwohl auch diese in der Natur der Dinge nicht begründet ist und wir uns darüber stets im Klaren bleiben müssen, dass diese Ordnung etwas ist, das wir von unseren anthropocentrischen Ideen ausgehend hineintragen, so wird doch eine solche Einteilung zum Zweck des gegenseitigen Verständnisses verlangt, wenn sich auch die Grenzen immer mehr oder weniger willkürlich darstellen werden.

In früherer Zeit war die Einteilung eine grob morphologische, die sich mit Vergleichen genügen liess. Da gab es das Tuberkulum, den Knoten, im Innern eines Organes, oder auch über die Oberfläche halbkugelig hervorragend, den Fungus, die pilzförmige Wucherung, den Polypen, die Meliceris, das Atherom u. s. w. Das Carcinom, der Cancer, bedeutete ursprünglich nur den Vergleich mit dem Seekrebs, der seine Füsse nach allen Seiten ausstreckt, der Begriff des fressenden ist erst später hinzugetreten und hat dann die Oberhand gewonnen, so dass man jedes fortschreitende Geschwür als Cancer bezeichnete, ein Begriff, der sich noch in unserem Schanker erhalten hat. Das Sarcom dagegen, die Fleischgeschwulst, war ein grosser Sammelbegriff, in dem die diversesten Dinge untergebracht wurden, vom harten Fibrom bis zu den auch heute noch als Sarcom bezeichneten Geschwülsten, von denen wiederum manche zu den Krebsen gerechnet wurden. Eine scharfe Einteilung war auf Grund dieser rein äusserlichen Vergleiche kaum möglich, denn sie gründete sich weder auf eine

morphologische Zusammensetzung, noch auf das physiologische Verhalten, sondern lediglich auf Ereignisse, die zufällig in den Vordergrund gedrängt waren.

Eine etwas schärfere Abtrennung der Krebse geschah erst durch Cruveilhier (2). Für ihn war ein Krebs eine unheilbare Geschwulst, die man ausschneiden, ausbrennen, ausätzen konnte, die gelegentlich spontan nekrotisch wurde, die aber immer wiederkehrte und sich im Körper generalisirte. Das Charakteristische neben dieser Unheilbarkeit war die Krebsmilch, die sich aus der Geschwulst pressen liess und die er merkwürdiger Weise z. Th. in die Gefässe verlegte. Die Krebse bildeten, wie es seit Bichat üblich geworden war, etwas gänzlich Fremdartiges, gleichsam Parasitäres im menschlichen Körper, jedoch ging Cruveilhier nicht so weit, wie manche alten Anatomen, sie direct als Parasiten anzusprechen (3). Er unterschied je nach der Consistenz den Cancer squirrheux und den Cancer encéphaloide, je nach der Form den krebsigen Tuberkel, die krebsige Infiltration, das krebsige Geschwür, den vegetativen Krebs (Fungus, Polyp). Die ersten Untersuchungen Cruveilhier's fallen schon in das Jahr 1816 (4) und als er seine Erfahrungen im Zusammenhang niederschrieb, waren schon die feineren histologischen Untersuchungen im Gang, die er zwar noch eifrigst unterstützte, denen er aber selbst nicht mehr zu folgen im Stande war.

Erst durch diese feineren histologischen Untersuchungen, durch die ausgiebige Anwendung des Mikroskops wurde eine genauere Analysirung der Geschwülste möglich. Angebahnt wurde dieselbe durch J. Müller (5), der auf den gleichzeitigen Untersuchungen seines Schülers Schwann (6) fussend, nachwies, dass in den Geschwülsten nichts dem Körper Heterologes gebildet wird. „Das Carcinom ist kein heterologes Gewebe und die feinsten Theile seines Gewebes unterscheiden sich nicht wesentlich von den Gewebstheilen gutartiger Geschwülste und der primitiven Gewebe des Embryo“ (7). Diese Richtung, die von zahlreichen Forschern fortgesetzt wurde, unter denen besonders Lebert (8) hervortrat, gipfelte in Virchow's Untersuchungen, deren Resultate, ausser in vielen Einzelarbeiten, in der Onkologie niedergelegt sind, ein Werk, das obgleich unvollendet, in seiner Vollständigkeit bisher unerreicht ist. Virchow hat zuerst eine strenge Classification durchgeführt, ausgehend von dem anatomisch-genetischen Standpunkt (9). Was er jedoch darunter verstand, war nicht eine Combination zweier Einteilungsprincipien, sondern es war lediglich die morphologische Betrachtung, die von der geweblichen Zusammensetzung einer jeden Geschwulst ausging und die dieser Einteilung zu Grunde lag.

Im weiteren Verlauf haben nun die Dinge mancherlei Wandlungen durchgemacht, die besonders für die Auffassung der bösartigen Geschwülste von Bedeutung waren. Denn während für die gutartigen die vollkommenste Uebereinstimmung mit normalem Gewebe überall zu erkennen war, ist dies für die Carcinome und Sarcome keineswegs der Fall. Die immerwieder in veränderter Definition auftretenden Begriffe der Homoeoplasie und Hetero-

plasie geben hiervon beredtes Zeugniss. Die alte Lehre Bichat's, die bei seinen Schülern Dupuytren (10), Laennec (11) und Cruveilhier (2) besonders Ausdruck fand, sah in den bösartigen Geschwülsten überhaupt etwas dem Körper Fremdartiges. Lobstein (12) gebrauchte zuerst die Worte Homöoplasie und Heteroplasie, indem er mit dem ersteren physiologischen Körpertheilen gleiche oder ähnliche Bildungen bezeichnete, unter dem zweiten vom Körper abweichende Gebilde verstand. Diese Anschauung fand auch in Deutschland Eingang durch Heusinger (13) und Joh. Fr. Meckel (14). Obgleich schon Fleischmann (15) behauptete, dass die Tumoren 'nur Kopien normaler organischer Theile eben desselben Leibes, in welchem sie hervorgehen und bestehen', seien, und trotz der Untersuchungen J. Müller's (5) blieb doch diese Vorstellung bestehen. Virchow (16), obgleich vollständig auf dem Standpunkte Müller's stehend, übernahm die Ausdrücke, aber in anderem Sinne. Der Virchow'sche Sinn der Homöoplasie und Heteroplasie ist abgeleitet von seiner Anschauung über die Matrix der bösartigen Geschwülste und speciell der Carcinome. Indem Virchow die kleinzellige Infiltration in der Umgebung und im Stroma der Carcinome für eine Entwickelungsstufe der jungen Krebszellen ansah, betrachtete er das Bindegewebe als Matrix der Carcinomzellen und nannte Heteroplasie die Bildung der Krebsparenchymzellen aus den Bindegewebszellen d. h. einer auch sonst im Körper vorhandenen Zellart aus Zellen anderer Art. Obwohl nun auch diese Lehre Virchow's verlassen wurde, so blieben doch die Ausdrücke bestehen, indem nun unter Heteroplasie das Hineinwachsen eines Gewebes in ein anderes, wo es nicht hingehört, und seine Fortentwickelung in diesem anderen verstanden wird. Trotz der Wandlung des Begriffes blieb ihm aber immer insofern dieselbe Bedeutung, als sich Homöoplasie mit dem Begriff der Gutartigkeit der Geschwülste, Heteroplasie mit Bösartigkeit im Wesentlichen deckte.

Virchow (17) unterschied bei den heterologen Geschwülsten die Carcinome von Sarcomen, indem er diese alten Namen aufnahm und definirte Carcinome als alveoläre Geschwülste mit einem Stroma und einem Parenchym, welch letzteres mit dem ersteren nur in lockerem Zusammenhang steht, sich in Folge dessen leicht auspressen (Krebsmilch) oder auspinseln lässt. Beides, Parenchym wie Stroma, konnte seinen Ursprung vom Bindegewebe nehmen in Folge einer Heteroplasie, einer Art von Metaplasie. Die Carcinome waren daher ein Teil seiner organoiden Geschwülste, d. h. Geschwülste, die in ihrer Struktur Organe nachahmen, wie Organe aus zweierlei Geweben, einem Stroma und einem Parenchym zusammengesetzt sind. Sarcome dagegen liessen eine solche Unterscheidung nicht erkennen, sie waren vorzugsweise aus einerlei Gewebszellen zusammengesetzt, histeoid, die Zellen sind stark entwickelt, bilden eine Intercellularsubstanz und lassen sich in Folge dessen nicht auspinseln oder auspressen. Auf die Histogenese wurde bei der Definition der Sarcome kein Gewicht gelegt, obwohl die Entwicke-

lung von Bindesubstanzen in den meisten Fällen deutlich nachgewiesen wurde und die Sarcome als Bindesubstanzgeschwülste bezeichnet werden. Also war die Virchow'sche Definition der Carcinome und Sarcome auch im Wesentlichen eine morphologische.

Der Anschauung Virchow's, der schon Remak (20) niemals beigestimmt hatte, dass das Bindegewebe die Matrix der Carcinomzellen sei, trat zuerst Thiersch (18) mit Erfolg entgegen. Er wies nach, dass gewisse Krebse der Haut, speciell die Cancroide ihren Ursprung von der Epidermis nehmen und dass das Bindegewebe nur bei der Bildung des Stroma betheiligt ist. Er vermutete, dass bei Carcinomen anderer Organe ähnliche Verhältnisse obwalten könnten. Den Beweis, dass dies in der That so ist, erbrachte einige Jahre später Waldeyer (19) für eine ganze Reihe von Carcinomen. Und er fügte hinzu, dass die Metastasen durch Verschleppung von Krebszellen entstehen und nicht durch Metaplasie der Zellen desjenigen Organes, in dem sich die Metastasen entwickeln. Diese Lehre nun, die als die Thiersch-Waldeyer'sche bezeichnet wird, wurde bald verallgemeinert und fand grosse Verbreitung durch Aufnahme in die Lehrbücher von Perls (21), Klebs (22) und Birch-Hirschfeld (23). Gleichzeitig wurde jedoch beobachtet, dass es Geschwülste giebt, die wie Carcinome aussehen und sich im Wesentlichen wie solche verhalten, die aber ihren Urspung von den Epithelien der Lymphspalten und der serösen Häute nehmen. Diese Tatsache knüpft an eine Beobachtung von v. Recklinghausen (24) an und wurde zunächst von Köster (25) und Rindfleisch (26), wenn auch in irrtümlicher Weise weitergeführt. Nachdem jedoch Wagner (27) den Endothelkrebs der serösen Häute beschrieben hatte und eine grössere Zahl anderer Forscher (28) ähnliche Geschwülste von den Lymphdrüsenendothelien sich entwickeln sahen, konnte nicht füglich daran gezweifelt werden, dass es Tumoren gab, die Carcinome im Virchow'schen Sinne waren, aber nicht von Epithelien oder Drüsenparenchym ihren Ausgang nahmen. In Folge aller dieser Untersuchungen wurden die Begriffe Carcinom und Sarcom in der Weise umgewandelt, dass man diejenigen Geschwülste, die sich von Epithelien und Drüsenparenchym entwickeln, als Carcinome bezeichnete, solche, die sich aus Bindesubstanzen entwickeln als Sarcome. Es wurde also die ursprüngliche Frage: wie entstehen die Carcinome und wie die Sarcome? nicht beantwortet, wie man es logisch hätte tun müssen, nämlich: Carcinome entwickeln sich aus Epithelien, Drüsenparenchym und Endothelien; sondern es wurden die Begriffe verschoben. Und so entstand bald das Dogma: Carcinome sind epitheliale, Sarcome Bindesubstanzgeschwülste. Diese Verschiebung der Begriffe hat sich aber allmälig vollzogen und ist nirgends direct ausgesprochen worden, so dass sie von den Meisten nicht bemerkt wurde und dadurch ist bei Allen, die mit der historischen Entwickelung dieser Frage nicht vertraut waren, eine ziemliche Verwirrung entstanden. Es wurde auch bald durch diese Art der Bezeichnung

eine Lücke bemerkbar, denn es fehlte die Trennung der alveolären Bindesubstanzgeschwülste von den nichtalveolären und so entstand der Begriff des Alveolarsarcoms für solche Tumoren, die alveolären Bau haben und sich von Bindesubstanzen entwickeln.

Hiermit war zuerst dem histologischen-morphologischen Einteilungsprincip Virchow's ein neues hinzugefügt, das histogenetische. Dieses histogenetische Einteilungsprincip ist im Weiteren so sehr in den Vordergrund getreten, dass es fast allein in den Lehrbüchern herrscht und dass die malignen Geschwülste, die sich von der Bindesubstanz aus entwickeln, als Sarcome, diejenigen, die sich von Epithelien entwickeln, als Carcinome bezeichnet werden, unbekümmert um ihre histologische Struktur (29).

Zu diesen Anschauungen gesellten sich nun zwei Umstände von besonderer Bedeutung. Der erste war die His'sche Lehre von Archiblast und Parablast (30), der zweite die Bedeutung des Wortes Epithel.

His verstand bekanntlich unter seinem Archiblasten den Epi-Meso- und Hypoblasten, unter Parablast den Bindesubstanz-Gefässkeim und war der Ansicht, dass der Archiblast von der Eizelle selbst herstamme, während der Parablast sich von in dem Ei accidentell vorhandenen, oder sich bildenden Wanderzellen entwickele und dass diese beiden Blasten eine Art von erblicher Symbiose führten. Waldeyer (32) wies nach, dass diese principielle Scheidung nicht haltbar sei, dass vielmehr Archiblast, wie Parablast von der Eizelle ihren Ursprung nehmen. Er behielt aber die Ausdrücke bei, da er an eine sehr frühzeitige Scheidung der beiden Hauptzellarten glaubte. Auch dies hat sich später als ein Irrtum herausgestellt und wir wissen heute, dass es einen Parablasten im Sinne eines einheitlichen Bindesubstanzkeimes überhaupt nicht giebt. Das ausgezeichnete Talent Waldeyer's, die Dinge in klarer practischer Weise darzustellen, wirkte so mächtig auf die pathologische Anatomie, dass seine Einteilung der Gewebe in archiblastische (Epithelgewebe, Muskelgewebe, Nervengewebe) und parablastische (Bindegewebe und Gefässe) bald allgemeine Verbreitung fand. Ein kleiner Schritt weiter führte zu der Uebertragung der Einteilung auf die Geschwülste und es entstanden die Ausdrücke Archiblastome und Parablastome (Klebs 33). Diese Uebertragung geschah jedoch in durchaus missverständlicher Weise. Wollte man consequent verfahren, so hätte man unter Archiblastomen neben den Adenomen, Carcinomen etc. auch die Myome, die Neurome und die Gliome abhandeln müssen. Das geschah aber keineswegs. Klebs (33) identificirt Mesoblast mit Parablast und rechnet demgemäss die Myome zu seinen Parablastomen. Von den meisten Autoren aber wird Archiblast einfach mit Epithel identificirt. So ähnlich verfährt Ziegler (29), der freilich nicht von Archiblast und Parablast spricht. Er theilt die Geschwülste in 3 grosse Gruppen: 1. 'Geschwülste, welche sich aus Geweben des mittleren Keimblattes entwickeln. Bindesubstanzgeschwülste'. Darunter sind abgehandelt die Fibrome, Myxome,

Lipome, Chondrome, Osteome, Angiome, Myome, Gliome, Neurome, Lymphome, Sarcome und Mischformen. 2. Epitheliale Geschwülste. 3. Teratome. In dieser Einteilung liegen zwei bemerkenswerte Fehler. Erstens ist es unrichtig, das mittlere Keimblatt mit Bindesubstanz zu identificiren, denn dasselbe bildet unzweifelhaft auch echte Epithelien. Zweitens aber ist es unrichtig, dass die Neuroglia und die Nervensubstanz vom mittleren Keimblatt abstammt, dieselben gehören vielmehr dem Epiblasten an.

Nun ist es eine alte Erfahrung, dass die Anschauungen aus einer Disciplin, die auf eine andere befruchtend wirken, von dieser länger und mit grösserer Zähigkeit bewahrt werden, als von der, von welcher sie ausgingen. So ist es auch der Anschauung über den Archiblast und Parablast ergangen. Der Anatom spricht schon kaum mehr über diese Ausdrücke, sie sind ihm noch historisch interessant, aber aus seinen Lehrbüchern sind sie verschwunden. Die pathologische Anatomie aber klebt mit staunenswerter Zähigkeit daran fest und baut immer noch darauf weiter, ohne einmal zu untersuchen, was denn eigentlich aus seinem Bindesubstanzkeim, dem Parablasten, geworden ist. Der Parablast im Sinne von His hat schon seit Waldeyer's Umdeutung des Wortes sich nicht mehr behauptet und der Waldeyer'sche Parablast ist mit der fortschreitenden Erkenntniss ebenfalls gefallen. Es giebt keinen einheitlichen Bindesubstanzkeim, sondern die Bindesubstanzen entwickeln sich an verschiedenen Stellen des Körpers unabhängig von einander. Und in diesem Sinne ist auch z. B. die Glia eine Bindesubstanz, obwohl sie dem äusseren Keimblatt entstammt. Von der Chorda dorsalis ist es noch nicht sicher gestellt, ob sie von dem Epiblasten oder dem Hypoblasten stammt, jedenfalls aber hat sie nichts mit dem Mesoblasten zu tun und doch gehört sie unzweifelhaft zu den Organen, die nach unserer morphologischen Erkenntniss aus Bindesubstanzen bestehen. Ist es daher schon schwierig, eine Einteilung der normalen Gewebe nach ihrer embryonalen Herkunft zu machen, so geht dies absolut nicht an bei den Geschwülsten. Die Anhänger einer solchen Richtung müssten nothwendig die Gliosarcome zu den Carcinomen und die Chondrome des Clivus Blumenbachii zu den Epitheliomen rechnen, was selbst den Radicalsten dieser Richtung noch nicht eingefallen ist.

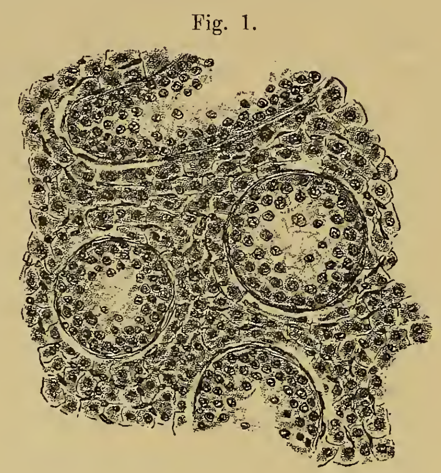
Nun ist aber jene eigentümliche Verwirrung, die sich in dem Ziegler'schen Lehrbuch und hier auch nicht zuerst findet, eine ziemlich verbreitete, wenn auch in verschieden modificirter Form. Man findet vielfach die Derivate des Epiblasten und Hypoblasten als Epithelien bezeichnet und es hat sich allmälig die Gewohnheit eingebürgert, als ob Epithel eine bestimmte Zellart sei, derart, dass man die Gewebe einteilen kann in Epithelien und andere Gewebe. Ja, es hat sich sogar die Vorstellung entwickelt, als ob Epithelzellen solche seien, deren jeder einzelnen man ansehen kann, dass sie eine Epithelzelle ist. Dazu hat sehr wesentlich, aber ohne Zutuen des Autors der Ausdruck epitheloide Zellen beigetragen, der seiner

Zeit von Virchow (34) für die grossen Zellen in den Tuberkeln erfunden wurde. Virchow hat es einmal in einer seiner historisch wichtig gewordenen Demonstrationskurse bedauert, bei der Wendung, die die Sache genommen habe, diesen Ausdruck erfunden zu haben. Wenn man versucht Epithelzellen zu definiren, so kommt man immer auf ihre Situation hinaus, und so war es auch zuerst gemeint, als das Wort gebildet wurde. Ursprünglich verstand man darunter ein kleines Häutchen, dass sich in der Umgebung der Brustwarze abziehen liess. Später wurde der Ausdruck auf die Auskleidung des Verdauungstractus übertragen, endlich auf alle eine Fläche oder einen Hohlraum auskleidende Zellschichten. Die Verwirrung entstand erst, als man das Wort Epithel zu einer Gewebsbezeichnung machte und seit das Wort Endothel missverständlich gebraucht wurde. Endothel ist nicht, wie man vielfach anzunehmen scheint, ein Gegensatz zu Epithel. In einem solchen Sinne gebrauchen es z. B. die Franzosen nach dem Vorgang von Cornil und Ranvier (36), die auch die Epithelien der Bowman'schen Kapsel in der Niere als Endothel bezeichnen. Will man das Wort beibehalten, so kann man dies nur in dem Sinne tuen, dass man damit Zellen bestimmter entwickelungsgeschichtlicher Herkunft meint. Das sind die Zellen, die die Gefässe und die Lymphspalten auskleiden (Virchows epitheloiden Zellen). Der Erfinder des Namens, His (30) hat seiner Zeit auch die Peritoneal- und Pleura-Epithelien dazu gerechnet, indem er auch diese von seinem Parablasten ableitete. Es handelt sich hier jedoch um frühzeitig im Mesoderm entwickelte epitheliale Verbände und das bleiben sie auch später. Zu der Entwickelung der Gefässe aber haben sie gar keine Beziehung. Daher besteht keine Berechtigung, sie als Endothelien zu bezeichnen. Dagegen steht umgekehrt nichts im Wege, die Endothelien als Gefässepithelien zu benennen. Bei den Normalanatomen wird man im Allgemeinen vergebens nach einer besonderen Gewebsart „Epithel" suchen. So fehlt dieselbe bei Kölliker (37) z. B. gänzlich. Und wo sie wirklich vorkommt, fehlt es an einer ausreichenden morphologischen Definition, und überall ist die Situation als bestimmend angegeben (38). In seiner auch für diese Anschauungen sehr wichtigen Arbeit hat neuerdings His (39) seine Vorstellungen hierüber zum Ausdruck gebracht. So sagt er: „Einmal gebildete Epithelplatten können sich, theils in Folge von Druck oder Zug, theils in Folge von inneren, an den Zellen ablaufenden Vorgängen wieder lockern und einreissen oder auflösen. Die aus der Auflösung früherer Epithelverbände hervorgegangenen Zellenmassen können zu neuen Verbänden zusammentreten" u. s. w. An anderer Stelle: „Wesentlich erscheint mir dagegen die Thatsache, dass die beiden einander zugekehrten Zellengewölbe axial aufbrechen, und dass sich unter Auflösung des früheren Epithelverbandes neue Gruppirungen der Elemente herstellen". Und noch weiter: „Zwischen den ursprünglichen Epithelzellen der dorsalen Urwirbelrinde entstehen runde, medialwärts auswandernde Zellen, Kästners

Muskelbildungszellen, welche durch Umbildung der Epithelzellen entstanden sind. Ebenso wandeln sich die früheren Seitenwände des Urwirbels in Muskelgewebe um. Ein Theil der früheren Epithelzellen verbleibt an Ort und Stelle und nimmt Sternform an. Sie verschwinden, wie Kästner sich ausdrückt, innerhalb des Bindegewebes, oder sie werden den Annahmen von Kölliker und von Rabl gemäss direct zu Bindegewebszellen". Das alles zeigt, dass auch His unter „Epithelien" Zellen in einer bestimmten Situation versteht, nicht aber Zellen von bestimmten morphologischen Eigenschaften. Es kann also auch „Epithelcharakter" nur das Aneinanderlagern vieler Zellen und das Bedecken einer Oberfläche bedeuten, niemals aber eine morphologische Eigenschaft irgend einer einzelnen Zelle. In der Tat kann man sich anstellen, wie man will, man wird niemals eine gemeinsame morphologische Eigenschaft an den Epithelzellen entdecken. Weder der Kern nach das Protoplasma ist in irgend einer Weise charakteristisch, sondern lediglich die Art des Zusammenliegens, die Bedeckung einer Fläche und die dadurch entstandene bipolare Form einzelner dieser Zellen. Wenn aber diese Zellen ihren Platz wechseln, wenn sie in das Innere von Geweben eindringen, sich aus ihren „Epithelverbänden" lösen und dadurch ihre bipolare Gestalt einbüssen, so ist man weder berechtigt, noch im Stande, sie als Epithelzellen zu erkennen und als solche zu bezeichnen. Lediglich, weil sie die Nachkommen von Epithelzellen sind, was in manchen Fällen nicht einmal erwiesen ist, kann man sie nicht als solche bezeichnen. Wir können also wohl sagen, die Parenchymzellen einer Geschwulst stammen von Epithelzellen, wir können auch eine Geschwulst als eine epitheliale bezeichnen, wenn ihre Parenchymzellen in einen epithelialen Verband treten, aber diese beiden Dinge brauchen sich nicht zu decken. Die Parenchymzellen einer Geschwulst können von Epithelien abstammen und doch braucht die Geschwulst keine epitheliale zu sein, wenn sich die Zellen nicht wieder zu Epithelverbänden vereinigen, und andererseits können sich Zellen in einer Geschwulst zu Epithelien vereinigen, so dass die Geschwulst nach ihrer Definition eine epitheliale genannt werden muss und doch stammen ihre Parenchymzellen von Bindesubstanzzellen. Deswegen brauchen sich noch nicht Epithelien in Bindesubstanzen zu verwandeln, oder umgekehrt. Es giebt doch ausser diesen beiden auch noch Zellen, die weder zu dem einen, noch zu dem andern gehören, z. B. die Ganglienzellen, die Eizellen und viele Carcinomzellen. Das sind Dinge, die lange bekannt waren, deren Kenntniss aber verloren gegangen ist dadurch, dass man Vorstellungen der Erfahrungen mit denen der Beobachtung vermischte. Indem man wusste, dass Zellen von Epithelien abstammten, glaubte man, dass man ihnen einen epithelialen Charakter ansehen könne, und indem man wusste, dass ganz gleiche Zellen, die sich durch keine definirbare Eigenschaft von jenen unterscheiden, von Bindesubstanzzellen herrührten, erklärte man sie für von jenen morphologisch verschieden. Diese Art von Autosuggestion ist so weit gegangen, dass man

unzweifelhafte Bindesubstanzzellen durch eine ganz unwahrscheinliche Hypothese von Epithelien abstammen liess, nur weil sie eine gewisse Aehnlichkeit mit gewissen echten Epithelien haben. Ich meine die grossen Zwischenzellen der Hoden, wie sie in Fig. 1 aus den Hoden eines Murmeltiers abgebildet sind (50). Gerade in diesem Beispiel zeigen sich die Schäden der unrichtigen Auffassung des Epithels äusserst deutlich. Solange man daran festhält, Epithelien als eine Gewebsart zu betrachten, werden Verwirrungen und Irrtümer nicht aufhören.

Fig. 1.



Hoden eines Murmeltieres. Vergr. Zeiss 4,0. Okular 4.

Für sehr wenige Geschwülste sind wir im Stande wirklich die Histogenese mit einiger Sicherheit zu erschliessen. Thiersch (18) konnte das für die Epidermiskrebse, Waldeyer (19) für eine Reihe anderer Krebse, Hauser (40) für die Cylinderzellenkrebse des Magens und Darms. Aber die Histogenese einer grossen Zahl von Geschwülsten bleibt nicht nur praktisch, sondern auch theoretisch unklar, so besonders viele Geschwülste der Ovarien und der Hoden, der Nieren, Leber etc. Selbst wenn die ganze Geschwulst zur Verfügung steht, ist man oft nicht im Stande, die Histogenese wirklich festzustellen und man ist gezwungen, sie durch Uebertragung früherer Erfahrungen zu erschliessen. Und gerade in den praktisch wichtigsten Fällen, wo von der Diagnose die Handlungsweise des Arztes abhängt, steht fast nie die ganze Geschwulst, sondern nur kleine Teile derselben zur Verfügung. Man ist also factisch in den meisten Fällen gar nicht im Stande, die histogenetische Einteilung durchzuführen und auf ihrer Basis die Diagnose zu stellen, d. h. dem concreten Ding den für dasselbe üblichen und ihm zukommenden Namen zu geben. So wichtig und interessant also auch histogenetische Studien der Geschwülste in anderer Beziehung sind, so sind sie für die Einteilung derselben praktisch zunächst nicht verwertbar und ihre Bedeutung liegt auf einem ganz anderen Gebiet.

Aber auch theoretisch ist eine histogenetische Einteilung nicht möglich und nicht durchführbar, denn sie bringt die heterogensten Dinge zusammen und trennt Gebilde, die durchaus zusammengehören. So können besonders manche Bindesubstanzgeschwülste, die man neuerdings gewöhnlich als Endotheliome bezeichnet, genau wie Carcinome aussehen, wie Carcinome verlaufen, und ebenso metastasiren, wie wir später sehen werden. Es ist ganz richtig, wie Lubarsch (41) sagt, dass manche dieser Geschwülste sich ziemlich gutartig verhalten, andere thun dies aber nicht, und ausserdem giebt es auch Carcinome, die sich lange Zeit wie gutartige Geschwülste verhalten, so dass niemand behaupten kann, diese Art Geschwülste morphologisch und physiologisch von den Carcinomen trennen zu können. Lubarsch sagt weiter, man müsse deshalb die Endotheliome von den Carcinomen trennen, wenn sie auch morphologisch dazu gehörten, weil man den Praktiker unnöthig erschrecken würde durch das Wort Carcinom, wenn es sich um ein Endotheliom handele, das doch langsamer wachse, weniger recidivire und seltener Metastasen hervorbringe. Die Schreckhaftigkeit der Praktiker, die Lubarsch doch wohl überschätzt, dürfte aber kaum eine Ursache für ein Einteilungsprincip der Geschwülste abgeben, und ausserdem kann man ihn ja im geeigneten Fall durch ein Zusatzwort belehren. Es soll überhaupt nicht ausgeschlossen werden, dass die Histogenese, falls wir dieselbe kennen, in die Diagnose aufgenommen wird durch ein Epitheton. In diesem Sinne ist das Wort Gefässkrebs, oder Endothelkrebs, oder Bindegewebscarcinom ganz angebracht. Selbst gegen das Wort Endotheliom braucht man sich nicht aufzulehnen, wenn man diese Art Geschwülste nur zu den Carcinomen und nicht zu den Sarcomen rechnet, sobald sie eine alveoläre Structur haben, sich in Stroma und Parenchym scheiden, die Parenchymzellen ohne Interzellularsubstanz bleiben und nicht untereinander und mit dem Stroma in Verbindung treten.

Ausser dem morphologischen und dem histogenetischen Einteilungsprincip käme noch das physiologische und das ätiologische in Frage. Wenn man von einem physiologischen Einteilungsprincip spricht, so kann das natürlich nur etwa in dem Sinne geschehen, dass man die gutartigen und die bösartigen Geschwülste in je einer Gruppe zusammenfasst. In der Einleitung wurde diese Frage schon gestreift und Virchow (1) hat es ausführlich erörtert, warum die Bösartigkeit nicht als Einteilungsprincip zu verwenden ist. Nun kommt aber noch hinzu, dass es weder praktisch noch theoretisch eine scharfe Grenze zwischen gutartigen und bösartigen Geschwülsten giebt, denn wir kennen kaum eine Geschwulst, die nicht gelegentlich bösartig werden, d. h. Metastasen machen könnte, und es giebt andererseits Geschwülste, von denen man nach allen unseren Erfahrungen Metastasen erwarten müsste und die sich doch unerwartet gutartig benehmen: jahrelang stationär bleiben, nicht metastasiren, nach der Exstirpation nicht recidiviren. Dazwischen giebt es alle Uebergänge und eine

scharfe Trennung wird nicht möglich sein. Wohl aber hat die Betrachtung der Aetiologie zu der Abtrennung einer Reihe von Geschwülsten von den übrigen geführt, nämlich der Granulationsgeschwülste mit wahrscheinlich parasitärer Ursache. So werden die Tuberkel, die Rotzknötchen, die Aktinomykose, die Gummiknoten, die Perlsucht der Rinder und eine Reihe anderer Gebilde von den echten Geschwülsten im allgemeinen getrennt und bei den einzelnen entsprechenden Capiteln abgehandelt.

Diese Art der Geschwülste haben das mit den bösartigen gemein, dass sie von einer Anfangsstelle oder von einem Ausgangspunkt aus im Körper entstehen, gewissermaassen metastasiren. Aber die Art der Metastasenbildung unterscheidet sich so sehr von der der bösartigen Geschwülste, dass zwischen beiden eine tiefe, unüberbrückbare Kluft besteht, die einen Vergleich beider absolut nicht zulässt. Die Infectionsgeschwülste metastasiren in der Weise, dass der Parasit (oder sein Aequivalent) an andere Stellen des Körpers gelangt und hier die vorhandenen Gewebe zur Wucherung anreizt. Es entstehen also gleichartige Gebilde nur dann, wenn gleichartiges Gewebe vorhanden ist und dieses findet sich überall im Körper, in der Gestalt der Bindesubstanzen. Daher können Tuberkel an den verschiedensten Stellen des Körpers entstehen und überall in der gleichen Form auftreten. Wenn aber eine Knorpelgeschwulst metastasirt, so bildet sie in der Metastase wieder chondroides Gewebe, wenn ein Epidermiscarcinom metastasirt, so entstehen wieder epidermoidale Gebilde, gleichgültig in welchem Organe die Metastase sich entwickelt. Das ist, wie später noch ausführlich besprochen werden soll, nur so denkbar, dass Teile der Geschwulst an andere Stellen verschleppt werden und hier sich zu einer neuen Geschwulst entwickeln. Die Art der Metastasenbildung ist also eine principiell vollkommen andere bei den malignen Geschwülsten wie bei den Infectionsgeschwülsten. Dadurch wird die Abtrennung der letzteren von den übrigen gerechtfertigt. Aber eine weitergehende Einteilung der übrigen Tumoren auf ätiologischer Basis verbietet sich einstweilen aus dem einfachen Grunde, weil wir über die Aetiologie dieser Tumoren und speciell der malignen, noch zu wenig Sicheres wissen.

Wenn wir also auf diese Betrachtungen zurückblicken, so ergiebt sich, dass sich praktisch nur das eine Einteilungsprincip bei den Geschwülsten durchführen lässt und das ist das morphologische. Alle anderen Punkte sind wichtig zu studiren und von hohem Interesse kennen zu lernen, aber ihre Untersuchung ist nicht bei allen Tumoren durchführbar und eine Einteilung hat lediglich ein praktisches Interesse. Dass eine solche Gruppirung in der Natur nicht tatsächlich existirt, wurde oben schon gesagt, sie ist nur ein Postulat unseres geordneten Denkens, das wichtigste Mittel der Verständigung und infolge dessen rein conventionell. Für die Sache selbst ist sie ganz gleichgültig. Daher ist ein praktisch verwertbares, d. h. allgemein und in jedem einzelnen Falle durchführbares Einteilungsprincip not-

wendig und das erblicke ich lediglich in der Morphologie der Geschwülste, d. h. in ihrer geweblichen Zusammensetzung und diesem Princip gemäss definire ich auch alte überkommene Namen in diesem Sinne. Für mich ist Carcinom eine Geschwulst mit Stroma und Parenchym in deutlicher Trennung, Sarcom eine solche, bei der Parenchym und Stroma weniger deutlich von einander getrennt sind, da die einzelnen Parenchymzellen unter sich und mit dem Stroma in innigere Verbindung treten und eine Intercellularsubstanz bilden. Bei beiden Tumoren kommt es zu einem Wachsthum über die natürlichen Grenzen des Gewebes hinaus, in dem sich die Geschwulst entwickelt.

Capitel II.

Morphologie bösartiger Geschwülste im Vergleich mit dem Muttergewebe.

Am Schluss des vorigen Capitels wurden die Ausdrücke Carcinom und Sarcom morphologisch definirt und gesagt, dass beide Geschwülste seien, die ein Stroma und ein Parenchym besässen.

Bei dem Carcinom ist das ohne Weiteres anerkannt und schon seit langem beschrieben. Maunoir (42), unterscheidet schon 1820 beim Markschwamm Maschen, die aus Zellgewebe bestehen, vom Parenchym, das er als substantia propria bezeichnet. Der Ausdruck Stroma findet sich, soviel ich sehe, zuerst bei Johannes Müller (5). Später hat besonders Virchow (43), den alveolären Bau der Carcinome hervorgehoben und denselben geradezu zur Definition derselben verwendet. Die Carcinomzapfen und Zellhaufen, die in dem Stromanetzwerk liegen, sind aus den eigentlichen Krebszellen zusammengesetzt. Sie haben von jeher dass meiste Interesse erregt, weil man in ihnen den Charakter der Geschwulst erkannte. Auch heute haben noch Viele die Vorstellung, als ob diese Zellen etwas Charakteristisches an sich tragen, das ganz allgemein den Krebszellen eigen ist. Wenn ich nach der häufigen Frage urteilen darf, die von Aerzten an mich gestellt wird: ist das eine Krebszelle? wie sieht denn eine Krebszelle aus? so muss ich glauben, dass die Anschauung, es gebe eine specifische Form der Krebszellen, noch recht verbreitet ist.

In früherer Zeit war der Streit um eine specifische Krebszelle recht lebhaft. Er betraf aber merkwürdiger Weise nicht die heute so genannten Zellen, sondern die von Gluge (44) entdeckten geschwänzten Körperchen, junge Bindegewebszellen, die sich häufiger in Sarcomen als in Carcinomen fanden. Besonders waren es Hannover (45), Lebert (8), Bruch (46) und H. Meckel (273) die für diese specifische Zellen eintraten, während Johannes Müller (5) und Jul. Vogel (274) sich dagegen erklärten. Virchow (43, 47) bekämpfte den Glauben an die specifischen Krebszellen besonders energisch und ihm verdanken wir, dass sie wenigstens in Deutschland bald ihre Bedeutung verloren, während sie in Frankreich noch lange Zeit eine Rolle spielten.

Mit diesen geschwänzten Körperchen haben aber die heutigen Krebszellen, die ich nach altem Vorgang als Parenchym bezeichne, nichts zu tun. Sie haben auch generell betrachtet nichts Specifisches, es lässt sich für sie keine allgemeine Definition geben, ebensowenig wie für die Epithelzellen, es fehlt ihnen der einheitliche Charakter. Nur in ihrem gegenseitigen Verhältniss sind sie dadurch ausgezeichnet, dass sie keine Intercellularsubstanz bilden und daher in sehr lockerem Zusammenhang unter sich und mit dem Stroma stehen. Zuweilen liegen sie ganz lose neben einander in den Hohlräumen und Maschen, die das Stroma bilden.

Während also beim Carcinom eine Einteilung in Stroma und Parenchym sofort in die Augen fällt, so wird beim Sarcom heute noch eine Trennung von Parenchym und Stroma von Vielen mehr theoretisch zugegeben als praktisch anerkannt. Virchow rechnet die Sarcome zu den histioiden Geschwülsten. Das hat seinen Grund darin, dass das Stroma in Sarcomen häufig sehr spärlich ist, nur aus Capillaren besteht, andererseits aber das Parenchym durch eine Intercellularsubstanz unter sich und mit dem Stroma, dem es histogenetisch auch sehr nahe steht, in engem Zusammenhange steht. Indess giebt es auch Carcinome mit sehr spärlichem Stroma. Ganz regelmässig findet man das in den allerjüngsten metastatischen Knoten. Auch giebt es Sarcome, die ein mächtiges Stroma entwickeln z. B. manche Geschwülste der Endothelien, die Sarcome, die sich von den grossen Zwischenzellen des Hoden entwickeln und viele Andere.

Was ich bei den Sarcomen als Parenchym bezeichne, ist die Zellmasse, die dem Sarcom den Charakter verleiht und dasselbe als Fibro-, Glio-, Osteo-, Myxo- etc. Sarcom erscheinen lässt. Das gewöhnliche Bindegewebe oder das nicht sarcomatöse Zwischengewebe nebst den Gefässen ist, gerade wie bei den Carcinomen, das Stroma.

Dadurch werden die Carcinome und Sarcome in mancher Beziehung einander sehr nahe gebracht und in Wirklichkeit giebt es Geschwülste, bei denen man sich schwer entscheiden kann, ob man sie mit dem einen oder anderen Namen belegen soll. Das habe ich an anderer Stelle (48) auseinandergesetzt, ohne indessen eine so extreme Stellung einzunehmen, wie mir Barth (49) imputirt, indem er glaubt, dass ich geneigt sei, ein Rundzellensarcom und ein Cylinderzellencarcinom für etwas Gleiches zu halten. Ich glaube, dass das nur ein sehr launiger Interpretator aus meinen Worten herauslesen kann. Ich habe nur betonen wollen und möchte das hier wiederholen, dass die Sarcome ebensowenig histioid sind, wie die Carcinome, und dass man daher keinen Grund hat, für sie eine andere Betrachtungsweise einzuführen, wie für diese. In Wirklichkeit sind die Sarcome von den Carcinomen nur durch das Verhalten ihres Parenchyms verschieden, wie das aus den weiteren Beschreibungen noch deutlicher hervorgehen wird.

Man hat vielfach die Meinung geäussert und ich habe das vielleicht als Erster direct ausgesprochen (48), dass es für die ganze Betrachtung besser sei, wenn man die Worte Carcinom und Sarcom, die ja an und für sich für uns gar nichts mehr bedeuten, ganz fallen liesse. Sicher wäre das die einfachste Lösung vieler Streitigkeiten, wenn es gelänge, andere allgemein befriedigende Ausdrücke an deren Stelle zu setzen. Das ist aber bisher nicht möglich gewesen, und daher ist man gezwungen, diese Worte einstweilen beizubehalten und ihnen eine bestimmte Definition zu geben, wie das im vorigen Capitel geschehen ist.

Man hat bisher und bis in die neueste Zeit die Carcinome eingetheilt nach der Art ihrer Parenchymzellen, oder nach irgend einem hervorstechenden Zustand ihres Stromas. Hornkrebse, Carcinoma keratoides sind solche, in denen Zellen zur Verhornung kommen und sich zwiebelschalenförmig aneinanderlegen, wodurch die sogenannten Krebsperlen entstehen, Körper, deren Peripherie die jüngsten Zellen enthalten und der Keimschicht der Epidermis entsprechen, während das Centrum die verhornten Zellen oder Detritusmassen enthalten und der Oberfläche der Haut analog sind. Auch Haufen von Leucocyten sammeln sich mitunter in dem Centrum an. Aus mancherlei Gründen hat man eine Zeit lang versucht, diese Form der Krebse von den Carcinomen zu trennen und hat sie deshalb als Cancroide, krebsähnliche Gebilde bezeichnet. Der Name Cancroid hat sich dann für die Hornkrebse erhalten, nachdem man fand, dass sie zu den Carcinomen zu rechnen seien.

Cylinderzellenkrebse sind solche, deren Parenchym aus Cylinderzellen besteht. Diese Zellen gehen besonders häufig epitheliale Verbände ein und lagern sich nach Art der Drüsenzellen schlauchförmig aneinander. Es kann sogar ein Drüsenlumen vorhanden sein und in solchen Fällen hat man sie als Adenome bezeichnet, oder, wenn sie sich besonders maligne erwiesen, als destruirende Adenome und als Adenocarcinome. Der Ausdruck Adenom wird besser nur für diejenigen circumscripten Hyperplasien von Drüsen reservirt, die mit dem Krebs nichts zu thun haben, da sonst leicht Verwechselungen vorkommen.

Carcinome, bei denen die Zellen polymorph sind und in Nestern bei einander liegen, von einem netzförmigen Stroma umgeben, sind diejenigen, die man eine Zeit lang ausschliesslich als Carcinome bezeichnete und die auch heute noch in der Regel ohne Zusatz Carcinome genannt werden.

Ist der Krebs weich, so nennt man ihn nach alter Vorschrift Medullarkrebs oder Encephaloid, Ausdrücke, die noch aus der Zeit der groben anatomischen Vergleiche herstammen. Es sind das fast immer Carcinome mit polymorphen Zellen und sehr spärlichem oder zellreichem wenig fibrillärem Stroma, so dass nur das eigentliche Carcinom der früheren Autoren als Encephaloid auftritt und nicht das Adenocarcinom und das Cancroid.

Ist das Bindegewebe stark entwickelt, so dass das Parenchym ganz

in den Hintergrund tritt und manchmal so spärlich wird, dass man nur nach längerem Suchen einige Parenchyminseln auffinden kann, so bezeichnet man das als Skirrhus. Die skirrhösen Tumoren sind in früherer Zeit vielfach als maligne Fibrome angesehen worden und erst die Entdeckung der spärlichen Parenchyminseln durch Virchow hat ihnen die richtige Stellung in der Onkologie verschafft.

Sind Parenchym oder Stroma gallertig oder schleimig entartet, so entsteht das Carcinoma gelatinosum oder colloides, bei dem die Alveolarstructur besonders deutlich hervortritt. Deshalb ist es auch vielfach als Alveolarkrebs (cancer aréolair der Franzosen) beschrieben worden.

Auch zufällige Ereignisse können für die Namengebung maassgebend sein. So geben weite Gefässe mit dünnen Wandungen, aus denen in der Regel zahlreiche Blutungen austreten, Veranlassung zu dem Namen Fungus haematodes, Verkalkungen zu dem Namen Psammocarcinom. Selbst viele der alten auf makroskopischen Vergleichen beruhenden Ausdrücke sind erhalten geblieben, so Fungus für die pilzförmige Entwicklung, Tuberkel für die knotige Form, beide auch unter dem Namen des vegetativen Krebses zusammengefasst und dem Ulcus carcinomatosum, dem krebsigen Geschwür gegenübergestellt. Alle diese Ausdrücke sind in der That auch äusserst practisch, weil man sich durch sie in Kürze verständigen kann. Es würde also sehr unzweckmässig sein, dieselben beseitigen zu wollen. Aber eine aus inneren Gründen zwingend sich ergebende Einteilung lässt sich nicht aus ihnen für die Carcinome ableiten.

Die Sarcome hat man dagegen von jeher viel rationeller eingeteilt, indem man sie nach dem Gewebe ordnete, aus denen sie hervorgehen und sich zusammensetzen. So ist Fibrosarcom das Sarcom aus Bindegewebe, Osteosarcom dasjenige aus Knochen, Chondrosarcom aus Knorpel, Gliosarcom aus Glia, Lymphosarcom aus Lymphdrüsen etc. und nur wo die Genese oder Zusammensetzung nicht ganz klar sind, hat man die Ausdrücke Riesenzellen- (gigantocellulare), Rundzellen- (globocellulare), Spindelzellen- (fusicellulare) Sarcome eingeführt. Diese letzteren Ausdrücke, die der jetzt üblichen Einteilung bei Carcinomen entsprechen würden, werden bei den Sarcomen in der Regel nur als Zusätze verwendet zu dem Namen, der gleichzeitig die Histogenese andeutet.

Bei den Carcinomen hat stets ein allgemeiner Gesichtspunkt geherrscht. Man hat von jeher das Bedürfniss gehabt, die Carcinome als Ganzes und Einheitliches zu betrachten. So hat man z. B. die Carcinome mit Cylinderzellen zusammengebracht, obwohl ein solches von der Trachea ein ganz anderes Gebilde ist, als eines von der Magen- oder Darmschleimhaut. Ein Medullarkrebs der Zunge hat eine ganz andere Dignität, als ein solcher vom Magen oder von der Niere. Ein Cancroid der Epidermis ist durchaus verschieden in seiner Bedeutung vielfach auch in der Erscheinung von einem solchen der Lunge oder der Gallenblase oder des Oesophagus.

Man muss, wenn man eine rationelle Einteilung der Carcinome vornehmen will, ebenso verfahren, wie man es von jeher bei den Sarcomen getan hat, nämlich einteilen nach den Geweben, aus denen sich das Carcinom entwickelt. Dazu braucht man nicht eine grosse Zahl neuer Worte zu erfinden, wovor man mit Recht zurückschrecken würde, sondern man bezeichnet einfach in der Namengebung wie beim Sarcom das Gewebe, in dem sich das Carcinom entwickelt hat. Und da sich aus allen Geweben verschiedenartige Carcinome entwickeln können, so fügt man alle die näheren Bezeichnungen als Zusätze hinzu, so dass in den Namen die Histogenese, die Structur und die specielle Beschaffenheit des Tumors vorhanden ist. So z. B. Gastrocarcinoma (Carcinoma ventriculi) cylindrocellulare (oder medullare, oder skirrhosum) colloides, oder haematodes. Oder wenn die Wortbildung Schwierigkeit macht, so drückt man sich mit dem Genetiv aus, z. B. Carcinoma cystidis felleae cylindro-cellulare (oder medullare, oder keratoides) und Carcinoma endotheliale (Endothelioma carcinomatodes) myxomatodes, oder fibrosum etc. Auf den ersten Blick erscheint das sehr umständlich, da man so viele Carcinomgruppen aufstellen muss, als es Gewebe giebt, aus denen sich Carcinome entwickeln. In Wirklichkeit geschieht aber so dasselbe, was man bei den Sarcomen längst eingeführt hat und was sich dort ausserordentlich bewährt hat, indem man die Worte Osteosarcom, Fibrosarcom u. s. w. erfand. Freilich besteht bei den Sarcomen die Erleichterung für die ganze Betrachtung, dass ihre Muttergewebe an den verschiedenen Stellen des Körpers in gleichartiger Weise vorkommen, dass also z. B. hyaliner Knorpel überall derselbe, der Knochen an allen Stellen indentisch ist, das Bindegewebe im Wesentlichen wenigstens überall übereinstimmt. Die Zellen, aus denen sich Carcinome entwickeln, sind dagegen an den verschiedenen Körperregionen sehr verschieden. Die Cylinderzellen des Magens sind z. B. andere als diejenigen der Trachea, die Plattenepithelien der Epidermis verhalten sich anders und haben eine andere Herkunft, als diejenigen des Oesophagus, die Drüsenzellen des Pankreas sind andere, als diejenigen der Milchdrüse u. s. w. Deshalb darf man auch die Carcinome der verschiedenen Gewebe nicht generell betrachten, wenn sie auch scheinbar ein gleichartiges Aussehen haben, denn ein solches Verfahren hindert entweder das genauere Verständniss der Tumoren, oder führt zu dem Phantom der specifischen Geschwulstzelle. Denn ebenso wie das Cylinderepithel des Magens sich von demjenigen der Trachea unterscheidet, so muss auch ein Cylinderzellencarcinom des ersten Organs von einem solchen des zweiten verschieden sein. Ebenso ist es mit den Cancroiden der Epidermis und des Oesophagus und ebenso mit den Carcinomen aller übrigen Gewebe. Da es nun mit wenigen Ausnahmen keine Zellart giebt, aus der sich nicht erfahrungsgemäss gelegentlich bösartige Geschwülste entwickeln können, so muss es mindestens soviel Geschwulstarten geben, als es Zellarten giebt. In Wirklichkeit aber giebt es

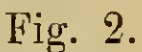
noch viel mehr Geschwulstarten, da aus jedem Gewebe sich sehr verschiedene Geschwülste mit sehr verschiedener Morphologie und Dignität entwickeln können.

Während man früher noch Zweifel hegte, woher die Parenchymzellen eines Carcinoms stammten und besonders Virchow die Ansicht vertrat, dass das Bindegewebe die Matrix aller Zellen maligner Geschwülste sei, so kann heutzutage nach den Arbeiten von Thiersch, Waldeyer, Hauser und vieler Anderen, nur das Eine angenommen werden, das sich vollkommen in dieser allgemeinen Fassung verteidigen lässt: Das Parenchym einer primären Geschwulst entwickelt sich aus dem Parenchym, das Stroma aus dem Stroma desjenigen Organes, in dem die Geschwulst entsteht. Das halte ich für einen Fundamentalsatz, an den man festhalten muss und auf den sich jede weitere Betrachtung aufbaut. Er soll hier vorläufig als solcher hingestellt werden, es werden sich die Beweise, die dafür erbracht sind, aus dem Weiteren noch ausführlich ergeben. Nun kann sich freilich aus dem Stroma eines Organs, z. B. der Leber oder Niere, allein eine maligne Geschwulst entwickeln, die wiederum Parenchym und Stroma enthält. In diesem Falle tritt das Stroma dieses Organes allein als Geschwulst bildendes Organ auf. Ein Teil desselben wird zu Parenchym z. B. das Bindegewebe, ein anderer Teil z. B. Bindegewebe und Gefässe oder auch die Gefässe allein, werden zum Stroma. Auf diese Weise können practische Schwierigkeiten in der histogenetischen Erkenntniss entstehen, die aber auf die theoretische Betrachtungsweise keinen Einfluss haben und seinerzeit besonders erwähnt werden sollen. Für diejenigen Tumoren, deren Histognese wir nicht kennen, bleibt dann immer noch der morphologische Grundname übrig, der als Basis der Einteilung für die Geschwülste überhaupt festzuhalten ist (s. S. 15 ff.).

Will man also von den morphologischen Verhältnissen der Parenchymzellen maligner Geschwülste sprechen, so darf man dies nicht allgemein tun, sondern man ist gezwungen, dieselben jedesmal mit den Parenchymzellen ihres Muttergewebes zu vergleichen, man muss studiren, wie weit sie denselben gleichen, oder wie weit sie von ihnen abweichen.

Wenn aus irgend einer Zellart das Parenchym einer malignen Geschwulst hervorgeht, so kann dies geschehen, indem diese Zellen sich sofort in diejenigen der Geschwulst verwandeln (directe Genese), oder dadurch, dass die Zellen eine Metaplasie eingehen, indem sie sich in das Geschwulstparenchym umwandeln. So kann aus einem Cylinderepithel unmittelbar ein Cylinderzellenkrebs oder ein Medullarkrebs sich entwickeln. Es kann aber auch das Cylinderepithel sich in Plattenepithel umwandeln und dann entstehen Cancroide. So sind die Cancroide der Gallenblase (Fig. 2) zu erklären und so das eigentümliche Cancroid in einer bronchiectatischen Höhle, das Friedländer (51) seiner Zeit beschrieben hat. So entstehen die Cancroide der Bronchien überhaupt (55), der Trachea, des Antrum Highmori und des Corpus Uteri (indirecte Genese).

Es giebt zwei Formen der Metaplasie. Die erste entsteht dadurch, dass Zellen in andere Lebensbedingungen versetzt werden und dadurch ihre Form verändern. Treten die ursprünglichen, physiologischen Lebensbedingungen wieder ein, so kehren auch die Zellen zu ihrer ursprünglichen Form zurück. Man könnte diesen Vorgang besser als Variation bezeichnen und er ist zu vergleichen mit der Veränderung der Tierrassen bei der Domesticirung. Auch hier sehen wir die Tiere ganz andere Formen annehmen, die sich oft so weit von den ursprünglichen entfernen, dass sie kaum mehr erkannt werden können. Wenn aber solche Tiere verwildern, so nehmen sie schon nach wenigen Generationen ihre ursprüngliche Gestalt wieder an. Ebenso ist es mit den Zellen. Wenn z. B. fibrilläres Bindegewebe in Entzündung gerät, so verschwinden die Fibrillen, die Zellen werden protoplasmareicher, wir sagen: das Bindegewebe wird zellig. Die Zellen können


Fig. 2.



Cancroid der Gallenblase. Vergr. Zeiss 16,0. Okular 8.

sich teilen, sie können sich von ihrer Umgebung loslösen und sogar aktive Bewegungen ausführen. Verschwindet die Entzündung oder der Wucherungsreiz, so werden die Zellen wieder sesshaft, verbinden sich untereinander durch Fortsätze, werden protoplasmaärmer, es entstehen wieder Fibrillen und schliesslich wird die alte Form des Bindegewebes wieder hergestellt. Etwas Aehnliches sehen wir bei der Umwandlung von Flimmer- oder Cylinderepithel in Plattenepithel, z. B. bei der Ozaena, dem Uterusprolaps, den zu Tage tretenden Nasenpolypen, den chronischen Katarrhen der Bronchien, der Gallenblase. Wir sagen: Die Schleimhaut wird epidermoidal. So kann sich auch Bindegewebe in Fettgewebe verwandeln oder die Zwischensubstanz kann verkalken und es entsteht eine Art von Knochen. Manche Bindesubstanzen sind auch im Stande, echte Knochen zu bilden, z. B. die Dura mater und die Sclera des Auges, die zur Entwickelung des Knochensystems in einer bestimmten Beziehung stehen. Das Alles sind Variationen der Gewebe und nicht Bildung eines Gewebes aus einem solchen ganz andrer Art.

Die andere Form der Metaplasie war die früher allgemein angenommene, als man noch der Ansicht war, dass sich aus indifferenten Zellen d. i. jungen Zellen jede beliebige Zellart sich entwickeln könne. Dass sich aus Bindegewebe Epidermis entwickeln könnte, ist lange Zeit angenommen worden (52). Aber auch, dass aus Drüsenepithelien sich Bindegewebe entwickeln könnte, hat man lange Zeit geglaubt und von Recklinghausen (53) vertrat z. B. den Standpunkt, dass die Epithelien der Bowman'schen Kapsel sich direct in Bindegewebe umwandeln könnten. Heutzutage wird noch von den Meisten die irrige Anschauung gehegt, dass Lymphocyten aus Bindegewebe hervorgehen könnten. Eine Zeitlang, als die Cohnheim'sche Theorie von der Auswanderung der Zellen der Wissenschaft zu Kopf gestiegen war und man aus dieser schönen Entdeckung eine verzerrte Karikatur gebildet hatte, liess man Alles und Jedes aus Leucocyten entstehen, bis man einsah, dass aus Leucocyten überhaupt kein Gewebe mehr werden kann, dieselben vielmehr stets zu Grunde gehen.

Auf der anderen Seite wird aufs strengste behauptet, dass, ausser der oben angeführten Variation, die menschlichen Zellen im ausgewachsenen Körper in ihrer Art erstarrt sind und der Satz: omnis cellula e cellula ist umgewandelt worden in den: omnis cellula e cellula ejusdem generis (54). Je mehr man in die feineren geweblichen Vorgänge eingedrungen ist, je leistungsfähiger die Methoden werden, um so mehr hat man sich von der Unzulänglichkeit der sogenannten Uebergangsbilder überzeugt. Es ist kein Wunder, wenn man schliesslich an solche überhaupt nicht mehr glaubt, jede Zellveränderung als Variation auffasst und eine Metaplasie im älteren Sinne ganz ausschliesst.

Obgleich ich ein grosser Anhänger dieser Anschauung bin und für keinerlei sonstigen pathologischen Process eine Metaplasie im älteren Sinne zulasse, sondern alle Zellveränderungen für Variationen halte, so glaube ich doch, dass man bei den bösartigen Geschwülsten eine Artveränderung der Zellen annehmen muss, die über die Variation hinausgeht. Das ist nicht so zu denken, dass aus Zellen andere normal schon vorhandene Zellen werden könnten, etwa aus Bindegewebe Drüsenzellen, oder aus Epidermis Bindegewebe, wie neuerdings Kromeyer (50) behauptet hat. Sondern die Zellen verändern ihren Charakter in jeder Beziehung, morphologisch und physiologisch zu neuen Arten. Diesen Vorgang habe ich bei den bösartigen Geschwülsten mit Anaplasie bezeichnet und ich habe den neuen Namen gewählt, um nicht mit dem alten Ausdruck der Metaplasie in irgend einer Weise zu collidiren (48).

Will man die Anaplasie der Zellen maligner Geschwülste studiren, so muss man diese Zellen zuerst morphologisch mit ihren Mutterzellen vergleichen. Es ist das nicht überall leicht und deshalb wird man am besten tun, diese Vergleiche zu beginnen an Zellen mit sehr ausgesprochenem morphologischem Charakter.

Von der Epidermis mit Ausschluss der Drüsen, Haarbälge und Talgfollikel können verschiedenartige Krebse ausgehen.

1. Hornkrebse, Cancroide,
2. schlauchförmige Carcinome } mit Uebergang in Skirrhus.
3. Medullarkrebse } mit Uebergang in Skirrhus.

Wir sehen aber, dass diese 3 Gruppen durchaus nicht scharf von einander getrennt sind, sondern es kann ein Carcinom der Epidermis als Cancroid beginnen und sich im weiteren Verlauf in einen schlauchförmigen, schliesslich in einen medullaren Krebs verwandeln.

Ein solches Beispiel sah ich bei einem Carcinom, das sich aus einem

Fig. 3.

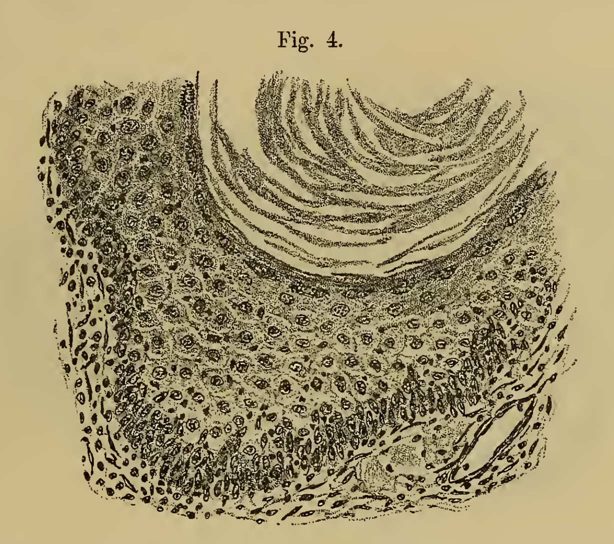


Aus einem Narbenkrebs der Haut. Vergr. Zeiss Apochrom. Immers. 130. Okular 4. a) Schichtungskugel. b c) Massiver Zellstrang. d) Bildung eines centralen Lumens.

alten Ulcus entwickelte und von dem ich hier einige Abbildungen gebe. Man sieht in Fig. 3a eine schön gebildete Cancroidperle. Etwas weiter entfernt in demselben Präparat findet man Partien von dem Charakter schlauchförmiger Drüsen, wie es die Fig. 3 d darstellt und wieder etwas davon entfernt sieht man diese Schlauchform in solide Zapfen übergehen, wie sie sich im Medullarkrebs finden (Fig. 3 b und c). Und es war nicht etwa die eine Partie die jüngere, die andere die ältere, sondern alle waren in einem gleichen Stadium der Proliferation, wie die überall zahlreichen Mitosen erwiesen. Andere Epidermiscarcinome beginnen von vorne herein mit der Bildung schlauchförmiger Gebilde und wieder andere sofort als medulläre Carcinome.

Die häufigsten sind die Cancroide. Jedoch auch unter diesen kann man eine Reihe verschiedener Formen erkennen, die ebenfalls in einander übergehen. Da giebt es zunächst eine Form, die ich in Fig. 4 abbilde. Man sieht an derselben, dass sich die Neubildung nur sehr wenig von normaler Epidermis unterscheidet. Man könnte das Gebilde in der That für eine gewöhnliche entzündliche Hyperplasie der Epidermis halten, wenn der Fall nicht klinisch sich als Carcinom erwiesen hätte: er recidivirte nach der Operation und führte zu Drüsenmetastasen. Alle Schichten der normalen Epidermis sind vorhanden. Zuerst kommt die Keimschicht mit Mitosen. Diese ist gegenüber normaler Epidermis verbreitert, aber nicht mehr, als wir es beim Lupus, bei Dermatosen, Ekzemen etc. sehen. Darauf folgt eine wohlentwickelte Stachelschicht, dann eine Körnerschicht und

Fig. 4.



Cancroid der Wange. Vergr. Zeiss 4,0. Okular 4. Grosse Aehnlichkeit mit normaler Epidermis.

das Ganze ist von verhornten Schüppchen bedeckt und mässig von Leukocyten durchsetzt. Die Geschwulst war nirgends ulcerirt und nässte kaum. Nach der Cutis zu sind die Epidermiszellen überall scharf abgesetzt und nur bei schwächeren Vergrösserungen oder an dickeren Schnitten kann die Grenze durch die zahlreichen Wanderzellen, die sich hier befinden, verwaschen erscheinen.

Es giebt weiter Cancroide von dem Charakter der Fig. 5. Hier sieht man, dass die Schichten nicht mehr in der Regelmässigkeit der normalen Epidermis sich folgen. Die Keimschicht ist von sehr verschiedener Dicke. Ihr folgt stellenweise eine Stachelschicht, anderswo aber reiht sich die Hornschicht unmittelbar an. Auch von einer Körnerschicht bemerkt man nichts. An vielen Stellen sind geschichtete nach dem Centrum hin verhornte Kugeln sichtbar, die sogenannten Cancroidperlen. Es kann in solchen

Krebsen vorkommen, dass zwischen schon verhornten Zellen noch solche angetroffen werden, die nicht nur lebensfähig, sondern sogar proliferationsfähig sind. So erklären sich Bilder, wie sie z. B. Schütz wiedergiebt (270), die gar nicht so selten sind, dass man mitten in einer Cancroidperle eine Zelle in Mitose findet. Das Centrum der Cancroidperle entspricht der Oberfläche der normalen Epidermis und hier sammeln sich manchmal Leukocyten in grosser Zahl an, wie es gerade in unserer Fig. 5 zu sehen ist. Die Verhornung in solchen Cancroiden ist eine mangelhafte, wie schon daraus hervorgeht, dass sie nicht in der typischen Weise, sondern, man könnte sagen, übereilt zu Stande kommt. Die Hornschüppchen sind weniger widerstandsfähig und manchmal sogar durch Essigsäure und Kalilauge angreifbar. Auch ihre Verwandtschaft zu Farbstoffen wird eine andere. Sie

Fig. 5.



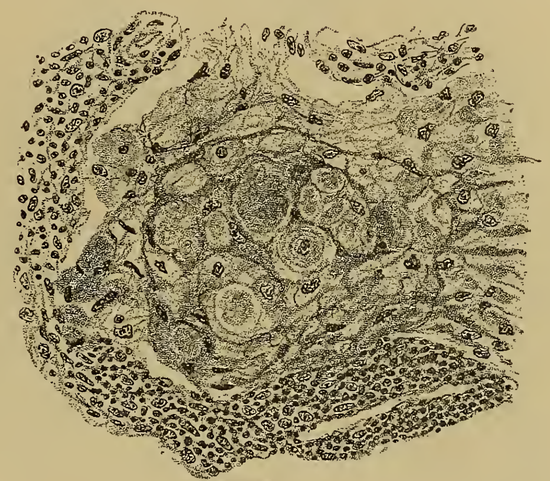
Cancroid der Wange. Vergr. wie Fig. 4. Schichtungskugeln, abortive Verhornung.

nähert sich in dieser Beziehung mehr dem Hyalin, ohne indess jemals die Neigung desselben zu sauern Anilinfarben vollständig zu erreichen. Solche Cancroide pflegen stark zu nässen und sehen so gerötet aus, dass man sie für ulcerirt hält. Die mikroskopische Untersuchung zeigt aber überall noch eine epidermoidale Oberfläche. Freilich können sie gelegentlich ulceriren, wie auch die erste Form, ja sie tun es sogar ziemlich leicht und jedenfalls viel leichter, als gewöhnliche Warzen, Condylome oder gar die normale Haut. In der Verhornung giebt es in solchen Tumoren noch mancherlei Abweichungen der wunderlichsten Art. So können z. B. nur Teile der einzelnen Zellen eine Art von Verhornung eingehen, während der Rest mit dem Kern noch persistirt. Hierbei wird der kernfreie Theil der Zelle fester und dichter und nimmt den morphologischen Charakter der Hornsubstanz an, so dass diese so veränderten Partien zuweilen wie Fremd-

körper in der Zelle erscheinen. Ob sie freilich wirklich keratinös sind, ist mehr angenommen, als bewiesen; zuweilen erscheinen sie auch mehr hyalin. Aber auch dies ist ja immer noch ein ziemlich unbestimmter Begriff. In einem Falle von Narbencarcinom der Ferse, von dem die Fig. 6 stammt, sah ich die meisten Carcinomnester in einem eigentümlichen Zustand. Eine Matrix fehlte diesen gänzlich, oder sie war schmal, oder nur durch vereinzelte Zellen in Mitose repräsentirt. Ein Fortschritt in der Entwickelung der Zellen von der Peripherie des Zellhaufens zum Centrum, wie bei normaler Epidermis, war nirgends zu bemerken. Alle übrigen Zellen waren im Zustand dieser unregelmässigen Verhornung, so dass das Ganze einen eigentümlich schaumigen Eindruck machte. Die Verhornung war überall rudimentär. An keiner Stelle waren Keratohyalinkörner sichtbar, nirgends typische Hornschüppchen.

Fig. 6.





Aus einem Narbencarcinom der Ferse. Vergr. wie Fig. 4. Rudimentäre, mangelhafte Verhornung.

Endlich kann man eine dritte Gruppe von Cancroiden aufstellen, deren Structur an den Bau der Epidermis gar nicht mehr erinnert. Verschiedene Schichten sind überhaupt nicht mehr zu unterscheiden, Stachelzellen sind nicht aufzufinden. Die Zellen legen sich einfach, wie sie mechanisch aufeinandergepresst werden, aneinander. Zuweilen sieht man noch Spuren einer concentrischen Anordnung oder mangelhafter Verhornung in der oben geschilderten Weise. Ueberall finden sich Zellen in Teilung und eine bestimmte Wucherungszone ist nicht zu ermitteln. Dabei sind die Zellen ausserordentlich verschieden in Form und Grösse und sowohl hier, wie in vielen anderen Krebsen fällt besonders die Grösse der Kernkörperchen auf, ein Umstand, der schon Lebert bekannt war. Man ersieht daraus, dass der Name Cancroid für eine solche Geschwulst schon einigermassen gewagt ist. Nur die einzelnen concentrisch geordneten Zellgruppen erinnern noch

an die Cancroidperlen und einzelne abortiv verhornte Zellen sind die einzigen Zeugen ihrer Herkunft von der Epidermis. Man wird also diese Tumoren zu den Medullarcarcinomen stellen müssen, mit denen sie in der Form vollständig übereinstimmen. Sie sind stets ulcerirt und es tritt in ihnen regelmässig, was in der zweiten Gruppe selten, in der ersten gar nicht beobachtet wird, Fettmetamorphose der Parenchymzellen auf. Auf diese Fettmetamorphose ist ein besonderer Wert zu legen, denn sie zeigt am deutlichsten, dass die Zellen eine andere Natur angenommen haben, als ihre Mutterzellen besassen. Die Nachkommen der Epidermiszellen können also eine Eigenschaft annehmen, die den Mutterzellen nicht zukommt. Während diese stets verhornen, können jene in Fettmetamorphose übergehen.

Zwischen diesen als Typen geschilderten drei Formen der Epidermiskrebse giebt es nun alle Uebergänge und so sehen wir, dass es eine fortschreitende Reihenfolge von Epidermiscarcinomen giebt, deren erstes Glied sich histologisch kaum oder gar nicht von entzündlich verdickter Epidermis unterscheidet und deren Endglied, der Medullarkrebs, überhaupt keinerlei Aehnlichkeit mehr mit der Epidermis hat. Die verschiedenen Glieder der Reihe können an verschiedenen Individuen beobachtet werden. Man kann sie aber auch an einem beobachten, so dass ein Cancroid von geringer Abweichung in den Recidiven immer stärkere Abweichung zeigt, oder selbst in demselben Tumor können Stellen von geringer, oder solche von stärkerer Abweichung neben einander bestehen[1]).

Diese Beobachtungen, die hier für die Carcinome der Epidermis ausführlich besprochen wurden, wiederholen sich an allen anderen Organen. Betrachten wir zunächst einmal den Dickdarm, dessen Epithel ebenfalls eine genaue histologische Specialisirung zeigt. Es steht hier eine Lieberkühn'sche Krypte dicht neben der anderen, so dass zwischen den Mündungen derselben nur schmale Felder übrig bleiben, die mit Cylinderepithel bedeckt sind. Dasselbe Epithel findet sich in den Krypten, nur ist es hier etwas weniger hoch. Dazwischen liegen die Becherzellen, die nicht etwa besondere Zellen darstellen, sondern aus jeder der Cylinderzellen bildet sich in einem bestimmten Stadium der Sekretion eine Becherzelle.

---

[1]) Durch die sehr zweckmässige Einführung der Gram'schen Methode für die Färbung der Hornsubstanz nach Angabe von Ernst (57) finde ich die vorher mitgetheilten Beobachtungen durchaus bestätigt. Man kann die verschiedenen Stufen der normalen und der abortiven Verhornung aufs Schönste dadurch nachweisen bis zu denjenigen Zuständen, wo die Reaction der Substanz überhaupt aufhört. Dadurch lässt sich erweisen, dass nur die fertige und der normalen nahe stehende Hornsubstanz die Reaction giebt, während sich allmälig die Zellen so verändern, dass ihre Degenerationsproducte nicht mehr mit der Gram'schen Methode gefärbt werden. In einem Punkte aber stimme ich nicht mit den ersten Angaben von Ernst überein, nämlich dass nur Producte des äusseren Keimblattes die Reaction geben. Auch in Cancroiden der Gallenblase, des Oesophagus und der Portio uteri vaginalis konnte ich sie, wenn auch nur rudimentär, nachweisen. Ernst hat später (55) schon selbst diesen Punkt richtig gestellt.

In den Krypten findet man stets zahlreiche Mitosen, mehr im Fundus als nach der Oberfläche zu und es scheint, dass die an der Oberfläche des Darms verbrauchten Zellen hier unten ersetzt werden und allmälig herauf rücken. Die Mitosen sind von charakteristischer Gestalt, so dass man sie speziell als die der Lieberkühn'schen Krypten erkennen kann (48). Von diesem Epithel aus entwickeln sich nun Carcinome, die man wiederum in 3 Gruppen teilen kann:

1) das destruirende Adenom,
2) das Cylinderzellencarcinom } mit Uebergang in Skirrhus oder
3) das Medullarcarcinom } Colloidkrebs.

Fig. 7.

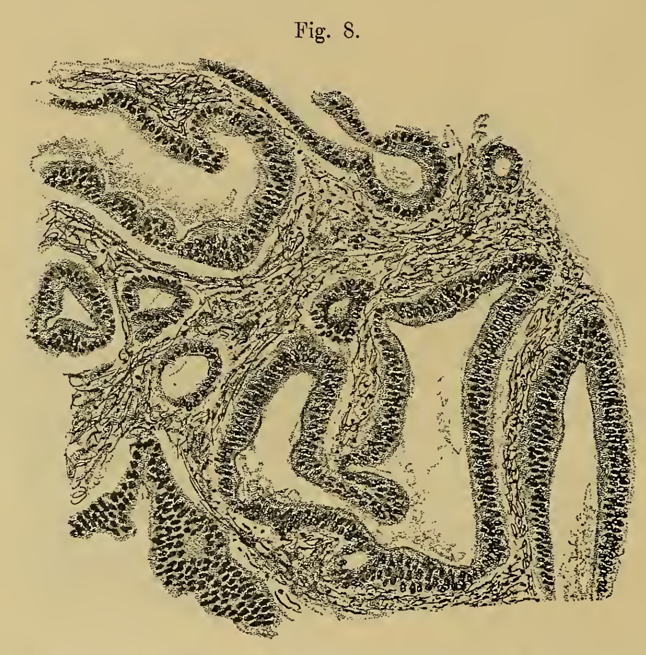


Mastdarmkrebs. Vergr. Zeiss 16,0. Okular 4. Grosse Aehnlichkeit mit der normalen Schleimhaut. Becherzellen.

Das destruirende Adenom zeichnet sich dadurch aus, dass es nach der Form einer Drüse gebaut ist, deren Schläuche im Grossen und Ganzen den Charakter der Krypten tragen. Es ist also diejenige Form des Carcimons, die am wenigsten vom physiologischen Typus abweicht. Man kann aber hier schon zwei Formen unterscheiden. Bei der ersten werden noch zahlreiche Becherzellen gebildet und die Aehnlichkeit mit dem physiologischen Gewebe ist so gross, dass man nach dem einzelnen Präparat kaum im Stande wäre, ein solches Gebilde von einem gewöhnlichen Schleimhautpolypen zu unterscheiden. Wenn man von einem solchen Tumor ein kleines Stückchen untersuchen würde, so müsste man ihn notwendig für einen Polypen halten. Und in der Tat treten solche Geschwülste auch nicht selten

wie Polypen über die Schleimhautoberfläche heraus, ulceriren nicht wesentlich und können sehr langsam verlaufen. Die beigegebene Abbildung Fig. 7 stammt von einer Frau von 54 Jahren, die den Tumor und seine Recidive über 8 Jahre trug, mehrfach operirt wurde und schliesslich an Metastasen zu Grunde ging bei einem neuen Operationsversuch. — Bei der 2. Form, die in Fig. 8 wiedergegeben ist, besteht derselbe adenomatöse Bau, aber die Becherzellen fehlen und die Membrana propria ist wenig deutlich entwickelt. Doch lege ich hierauf keinen besonderen Wert, da die Membrana propria an den Darmkrypten an und für sich ein etwas unsicheres Gebilde ist.

Fig. 8.

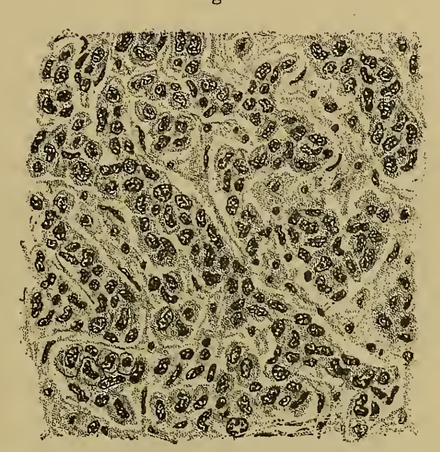


Mastdarmkrebs. Vergr. wie Fig. 7. Dentruirendes Adenom.

Von dieser Form giebt es ganz allmälige Uebergänge zu den Cylinderzellenkrebsen, bei denen die einzelnen Zellen den physiologischen des Darms immer unähnlicher werden. Sie erscheinen kürzer, breiter, von unregelmässiger Gestalt und verschiedener Grösse. Die Kerne sind nicht mehr regelmässig an der Basis angeordnet. Sie türmen sich manchmal übereinander und die Zellen verlieren ihre deutlich bipolare Struktur. Auch jetzt erfolgt noch häufig die Anordnung zu epithelialen Verbänden, aber diesen fehlt die Regelmässigkeit der Adenombildung und das Lumen ist oft nur angedeutet, manchmal fehlt es. Während die Ausdehnung der Drüsenlumina bei den Adenocarcinomen, die häufig eine cystische ist, noch auf eine Secretion schliessen lässt, so ist hier von einer solchen nichts mehr zu sehen.

Von diesen Formen aus giebt es nun wieder allmälige Uebergänge zum Medullarkrebs (Fig. 9). Die Zellen verlieren ihre cylindrische Gestalt gänzlich, sie werden polymorph, nähern sich der Kugelgestalt. Sie liegen in den Alveolen lose nebeneinander und gehen keine epithelialen Verbände mehr ein. Gerade so wie beim Cancroid kann man auch am Darm die verschiedenen Formen von vorneherein bei verschiedenen Individuen beobachten, oder ein Carcinom durchläuft in seiner Entwickelung bei ein und demselben Individuum die verschiedenen Grade vom destruirenden Adenom zum Medullarkrebs.

Fig. 9.



Mastdarmkrebs. Vergr. wie Fig. 7. Medullarkrebs.

Sehr ähnlich dem Darmkrebs verhalten sich die Carcinome des Magens, bei denen man unterscheiden muss:

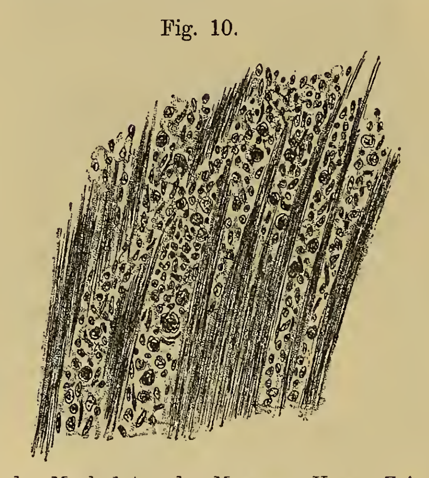
1) das destruirende Adenom,
2) den Cylinderzellenkrebs mit Uebergang in Colloidkrebs
3) den Medullarkrebs

(2 und 3: mit Uebergang in Skirrhus.)

Das destruirende Adenom reproducirt im Wesentlichen die normale Schleimhaut nach Art der Polypen. Die Drüsenschläuche wachsen stark aus, durchbrechen die Submucosa und gelangen in die Muskulatur. Die Zellen sind hochcylindrisch, die Kerne stehen an der basalen Seite der Zellen. Die Drüsenlumina sind grösstenteils erweitert, was auf eine secretorische Tätigkeit der Zellen hindeutet. Auch über die Oberfläche erheben sich diese Tumoren polypenförmig und bilden fungöse oder Blumenkohlgewächse. Die Cylinderzellenkrebse lassen dagegen schon einen typischen carcinomatösen Bau erkennen. Die Zellen sind weniger hoch, die Kerne nicht immer charakteristisch an der Basis derselben situirt. Stellenweise bemerkt man eine Secretion der Zellen, meist fehlt dieselbe oder ist unbedeutend. Die Schläuche stehen nicht mehr mit einander in Zusammenhang,

es lösen sich einige Alveolen ab und liegen getrennt in der Muskulatur oder weiter entfernt. Auch kommt es vor, dass die einzelnen Parenchymteile mit einander in Verbindung treten und plexiforme Figuren entstehen. Die Uebergänge zu den Medullarkrebsen sind dann ganz allmälige, indem es solche giebt, bei denen die Zellen immer mehr an deutlich cylindrischer Gestalt verlieren und die Drüsenlumina sich ganz mit Zellen ausfüllen. Die stärkste Anaplasie wird endlich durch solche Formen dargestellt, bei denen die Zellen als grosse runde Elemente die Gewebe infiltriren und keinerlei Verbände mehr eingehen. Solche Carcinome bilden dann keine eigentlichen Geschwülste, sie ragen nur um soviel über die Oberfläche hervor, als die Magenwand verdickt ist. Zerfällt die Neubildung geschwürig, was sehr schnell einzutreten pflegt, so erscheinen die Ränder des Ulcus callös und die Infiltration verläuft ganz diffus in die Umgebung. Die Fig. 10 stellt eine solche krebsige Infiltration der Magenmuskulatur dar.

Fig. 10.



Krebsinfiltration der Muskulatur des Magens. Vergr. Zeiss 4,0. Okular 4.

Von den übrigen Cylinderzellen tragenden Schleimhäuten sind besonders die Atmungswege, der Uterus mit den Tuben, die Gallenblase mit den grösseren Gallengängen und der Ductus pancreaticus zu nennen. Atmungswege, Uterus und Tuben haben die Eigentümlichkeit für sich, dass ihre Cylinderzellen mit Flimmern bekleidet sind. Carcinome aber mit Flimmerzellen sind mir bisher nicht vorgekommen und ich habe auch in der Litteratur einen derartigen Fall nicht nachgewiesen gefunden. Im Uebrigen hat diese ganze Gruppe der Gewebe das Gemeinsame, dass sie neben den schon beim Darm und Magen angeführten Krebsformen der Cylinderzellenkrebse und der Medullarkrebse mit Uebergängen zu den Colloidkrebsen und Skirrhen, auch Cancroide bilden können in Folge der Variation ihrer Zellen. In den Bronchien und im Uterus sind solche Cancroide keine Seltenheit und auch in der Gallenblase findet man sie

häufig genug. Der Fall eines solchen Cancroids im Pankreas ist vor kurzem als eine ungemeine Seltenheit von Israel (58) mitgeteilt worden. Die einzelnen Formen haben nach dem oben gesagten nichts Besonderes mehr. Nur ist bei der Beurteilung derselben nicht zu vergessen, dass sich in der Gallenblase und den Atmungswegen auch Krebse von den Schleimdrüsen entwickeln können, die keine Cylinderzellen enthalten und sich gewöhnlich durch die Kleinheit ihrer Parenchymzellen auszeichnen. Die Carcinome der sogenannten Uterusdrüsen stimmen dagegen mit denjenigen der Uterusschleimhaut überhaupt überein, da diese Gebilde eigentlich keine Drüsen, sondern Schleimhautrecessus sind, deren Zellen mit den Oberflächenepithelien als identisch zu betrachten sind (48).

Fig. 11.



Carcinom unter dem Bilde eines Fibroadenoma mammae. Vergr. Zeiss 16,0. Okular 4.

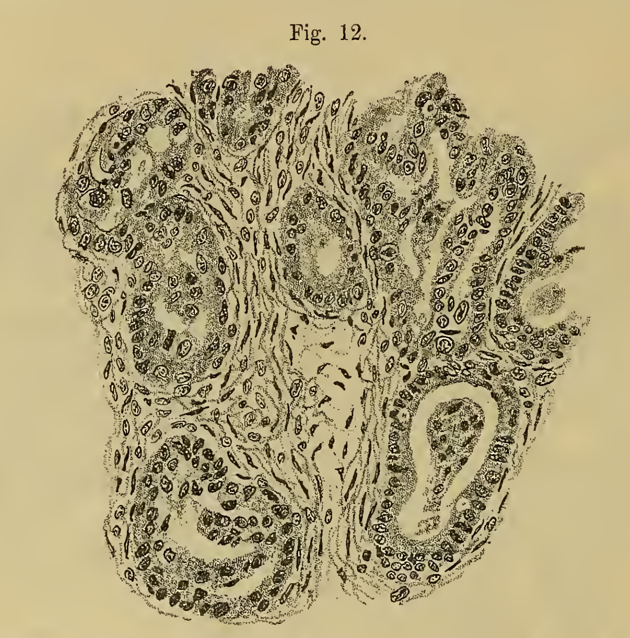
Betrachtet man die Carcinome der Milchdrüse, so findet man auch an dieser Stelle, die bekanntlich für verschiedene Formen von Carcinomen eine wahre Fundgrube abgiebt, dass sich dieselben zum Muttergewebe in gleicher Weise verhalten, wie die bisher besprochenen. Auch hier beobachtet man:

1) das destruirende Adenom,
2) das schlauchförmige Carcinom } mit Uebergang in Skirrhus oder
3) das Medullarcarcinom } Colloidkrebs.

Das destruirende Adenom ist diejenige Form des Carcinoms, die in ihrem Bau der Milchdrüse am ähnlichsten ist. Zuweilen aber entwickelt

sich das Stroma besonders stark in denselben und es entstehen dann Bilder, wie es die Fig. 11 zeigt, die den Fibroadenomen vollkommen gleichen. Mir selbst ist es begegnet, dass ich einen solchen Tumor bei einem 22jährigen Mädchen, als mir eine Probeexcision vorgelegt wurde, für eines jener Fibroadenome gehalten habe, die ganz gutartig sind und von den Chirurgen gewöhnlich einfach aus der Drüse enucleirt werden. Leider trog aber das histologische Bild und aus diesem Grunde gebe ich hier gerade diese Figur wieder. Es entwickelte sich bald ein Recidiv und nach kurzer Zeit eine allgemeine Carcinomatose, an der die jugendliche Patientin starb[1]). Ist das Bindegewebe weniger stark entwickelt, so werden

Fig. 12.



Schlauchförmiges Carcinom der Mamma. Vergr. Zeiss 4,0. Okular 4.

auch bei der Probeexcision nicht leicht solche Verwechselungen vorkommen. Die Fig. 12 zeigt eine solche Form, bei der stellenweise schon die Epithelien mehrschichtig geworden sind. Das Stroma gleicht sehr genau dem der normalen Mamma und lässt keinerlei kleinzellige Infiltration erkennen.

An diese schliessen sich dann die schlauchförmigen Carcinome an. Dieselben gehen unmittelbar durch krebsige Metamorphose der Milchdrüse hervor, so dass die Krebszapfen in der ersten Zeit noch die Form der normalen Milchdrüsengänge erkennen lassen, nur ins Grobe und Plumpe verwandelt. Zuweilen findet man darin colloide Veränderungen.

---

[1]) Anm.: Die Recidive, die ich zu untersuchen Gelegenheit hatte, zeigten an allen Stellen das Bild typischer Carcinome.

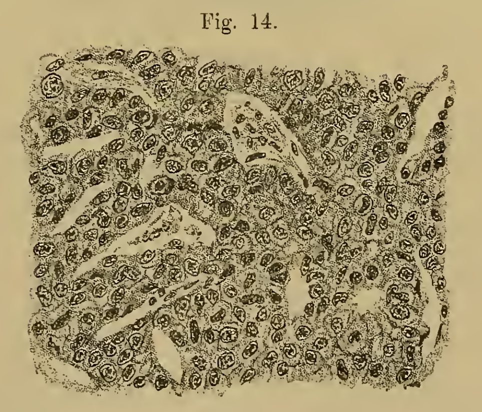
Die Fig. 13 giebt davon ein gutes Beispiel. Man sieht oben in der Figur die normalen Milchdrüsengänge, unten die krebsig veränderten. Die Lumina in denselben sind fast ganz geschwunden, nur in dem quergeschnittenen Schlauch links ist ein solches noch zu sehen.

Fig. 13.



Carcinoma Mammae. Vergr. Zeiss 16,0. Okular 4. Unten Carcinom, oben normale Drüsenschläuche.

Fig. 14.



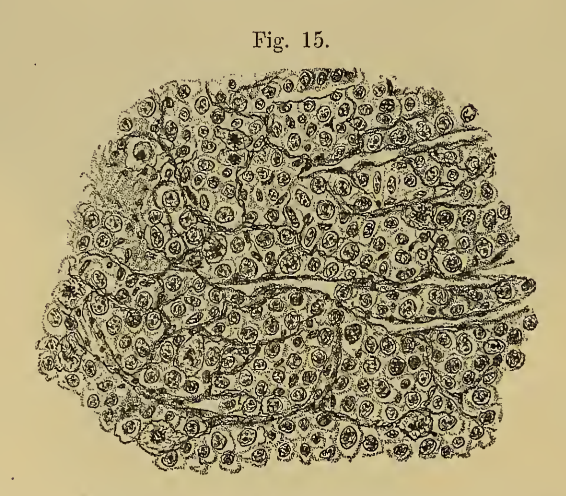
Plexiformes weiches Carcinom der Mamma. Vergr. Zeiss 4,0. Okular 4.

Dadurch, dass diese Schläuche und geschlossenen Zapfen mit einander in Verbindung treten, bilden sich die plexiformen Carcinome der Mamma, deren Zellen im Uebrigen sich noch epithelartig aneinander lagern können; zuweilen auch noch Reste eines Lumens erkennen lassen. Die Fig. 14

giebt von einem solchen ein Bild mit sehr spärlichem Stroma. Wird das Stroma reichlicher, so entstehen die Skirrhen und es kommt vor, dass solche Tumoren an einer Stelle plexiform oder schlauchförmig, an einer anderen skirrhös sind.

Diejenigen Carcinome der Mamma, die sich in ihrer Structur am meisten von dem Muttergewebe entfernen, sind die weichen Medullarkrebse. Die Zellen derselben liegen aneinandergedrängt (Fig. 15) in den Gewebsmaschen und nehmen daher sehr mannigfache Formen an, sie werden polymorph, oder, wenn sie lockerer liegen, rundlich. Das Stroma ist oft sehr spärlich, zuweilen nur durch Gefässe gebildet. In anderen Fällen wird es üppiger und es können auch vom Medullarkrebs aus skirrhöse Partieen zu Stande kommen.

Fig. 15.



Weiches Carcinom der Mamma mit sehr geringem Stroma. Vergr. Zeiss 4,0. Okular 4.

Es lassen sich also auch die Carcinome der Milchdrüse in eine Reihe ordnen, welche mit denjenigen geringster Anaplasie beginnt und mit den Medullarkrebsen aufhört. Bei der Beurteilung derselben ist jedoch zu beachten, dass nicht alle Carcinome der Mamma von der Milchdrüse ausgehen. Es entwickeln sich vielmehr auch solche von der Mamilla, die Cancroide sein können, und von den Ausführungsgängen der Milchdrüse, die Cylinderzellenkrebse sein können, und diese Tumoren können in die Milchdrüse hineinwachsen. So erwecken sie in späterer Zeit die Vorstellung, als hätten sich von dieser Drüse aus typische Cancroide oder Cylinderzellenkrebse entwickelt, was meiner Erfahrung nach nicht vorkommt.

Weniger genau lassen sich diese Verhältnisse an den Speicheldrüsen und den Nieren verfolgen, da die Zellen dieser Organe, wenn sie aus ihrer

gewohnten Umgebung losgelöst sind, sehr wenig Charakteristisches an sich haben. Nur bei der Bauchspeicheldrüse kann man wieder die verschiedenen Formen gut beobachten, die mit geringerer, stärkerer und ganz starker Abweichung ihrer Parenchymzellen von den Mutterzellen. Auch hier finden sich Uebergänge zu den Skirrhen und zu den Colloidkrebsen.

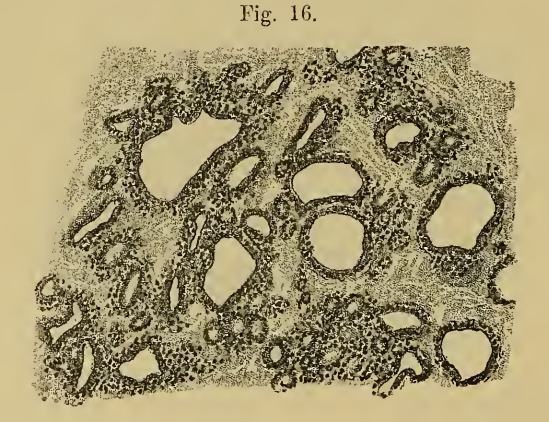
Obwohl die primären Krebse der Leberzellen überaus selten sind, so kann man die verschiedenen Stadien der Anaplasie doch gerade an diesen Carcinomen überaus deutlich erkennen. Diejenigen geringster Abweichung sind typische Adenome, manchmal mit einer Structur, die der normalen Lebersubstanz überaus ähnlich sieht. Da jedoch diese Knoten den Zusammenhang mit den Ausführungsgängen verlieren, so häuft sich die Secretionsflüssigkeit in den Drüsenlumina an und bringt dieselben zur Erweiterung. Diese Flüssigkeit ist gallenähnlich und enthält jedenfalls wie die normale Galle einen grüngelblichen Farbstoff, wodurch die Knoten schon makroskopisch eine grüne Farbe bekommen. Diese Form tritt überhaupt stets in einzelnen Knoten auf, die sich gegen die Lebersubstanz mehr oder weniger scharf absetzen. Ist die Anaplasie stärker, so werden die Alveolen von Zellen ganz ausgefüllt. Diejenigen Zellen, die dem Stroma dicht aufsitzen, behalten die kubische oder niedrig cylindrische Gestalt. Es findet jedoch keine nachweisbare Secretion statt und an der Stelle der grünen Flüssigkeit befinden sich bei dieser Form Zellen, die zusammengedrängt liegen und meist kubische Gestalt haben. Diese Form findet sich in derselben Leber mit dem Adenom combinirt oder tritt auch für sich in der Gestalt grosser solitärer Knoten auf (cancer massiv). Der Medullarkrebs setzt sich aus Zellen zusammen, die keine Aehnlichkeit mit den Leberzellen erkennen lassen, sich auch nicht schlauchförmig aneinanderreihen, sondern in rundlicher oder polymorpher Gestalt die Gewebsmassen durchsetzen. Grosse Teile der Leber können so infiltrirt sein, ohne das irgendwo distincte Knoten auftreten. Auch in der Leber können die Carcinome in Skirrhen übergehen. Dagegen entwickelt sich der Colloidkrebs der Leber stets von den grösseren Gallengängen und der Gallenblase, nicht aber von den Leberzellen selbst.

Die Carcinome der epidermoidalen Mundschleimhaut verhalten sich morphologisch im Ganzen, wie diejenigen der äusseren Epidermis. Doch bestehen bei denjenigen geringer Anaplasie Unterschiede, die durch die Verschiedenheit der Verhornung zu Stande kommen. Die Verhornung der Schleimhaut des Mundes und des Larynx ist dadurch modificirt, dass der permanente Flüssigkeitsstrom an der Oberfläche eine Quellung der oberen Schichten des Rete Malpighii herbeiführt, und die Schüppchen der Hornhaut weniger fest aneinander haften. Es besteht eine Maceration der obersten Schichten, wie man sie ähnlich an der Epidermis erzeugen kann durch lange Einwirkung von Feuchtigkeit. Der Unterschied, der dadurch hervor-

gebracht wird, ist ein morphologisch recht deutlicher, ist aber im Uebrigen rein mechanisch und führt nicht zu principiellen Differenzen. Jedoch sehen wir, dass bei den Cancroiden geringster Anaplasie, die sich im Munde und im Larynx entwickeln, ebenfalls eine Quellung der obersten Schichten vorliegt, die Hornschicht und sogar die Körnerschicht an manchen Stellen durch die Maceration ganz verloren gehen kann, während man sie an anderen noch vorfindet. Erst bei stärkerer Anaplasie tritt dann auch hier, wie an der Epidermis eine pathologische Verhornung ein.

Die Carcinome des Oesophagus zeigen schon bei geringster Anaplasie eine geringere Verhornung als diejenigen der übrigen epidermoidalen Schleimhäute. Es entspricht das dem normalen Verhalten des Oesophagus, dessen Schleimhaut ein mehrschichtiges Plattenepithel mit rudimentärer Verhornung darstellt. Die Cancroide des Oesophagus mit geringer Anaplasie gleichen also morphologisch denjenigen stärkerer Anaplasie der Mundschleimhaut und der äusseren Epidermis.

Fig. 16.



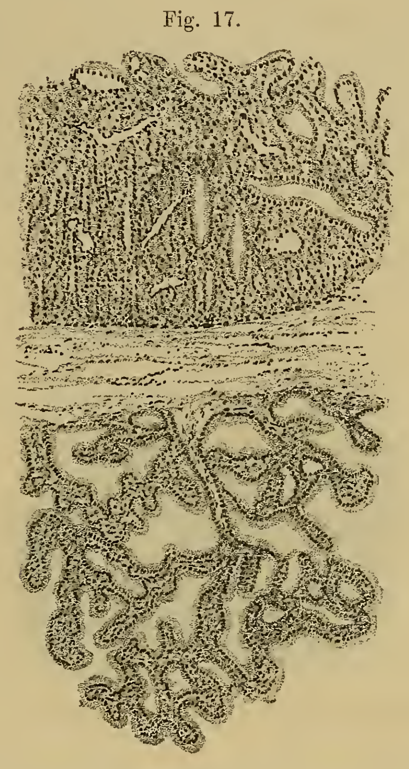
Struma maligna. Vergr. Zeiss 16,0. Okular 4.

Wie in der Trachea und der Gallenblase so entwickeln sich auch in den epidermoidalen Schleimhäuten Carcinome, die nicht von der Schleimhaut, sondern von den Schleimdrüsen ihren Ausgangspunkt nehmen. Sie sind niemals Cancroide, sondern destruirende Adenome und Medullarkrebse. Wie die entsprechenden Tumoren der Trachea und der grösseren Bronchien zeichnen sie sich durch die Kleinheit ihrer Parenchymzellen aus. Die medullären Krebse des Oesophagus, die von den Drüsen aus sich entwickeln, bilden oft ovoide Zellenhaufen, deren Peripherie aus gut erhaltenen Zellen, deren Centrum aber aus Zelldetritus besteht, wodurch ganz charakteristische Bilder zu Stande kommen, die für den Anfänger schwer zu deuten sind.

Von besonderem Interesse sind für die vorliegende Art der Betrachtung die malignen Tumoren der Schilddrüse. Seit Cohnheim (59) darauf hin-

gewiesen hat, dass Geschwülste von fast der normalen Structur der Drüse maligne sein können, sind ähnliche Befunde wiederholt mitgeteilt worden. (159). Es sind das Carcinome, wie ich mich ausdrücken würde, geringster Anaplasie, die die Structur des normalen Organs noch äusserst genau imitiren. Man würde nicht im Stande sein, aus einem Präparat, wie das

Fig. 17.



Carcinoma glandulae thyreoideae. Vergr. wie Fig. 16.

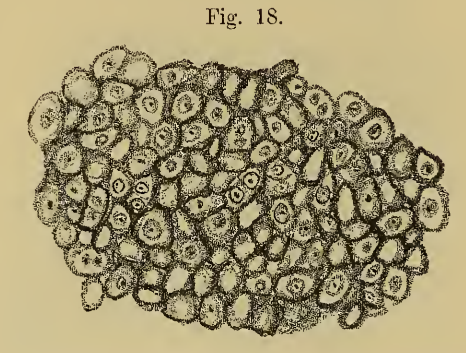
der Fig. 16 die Malignität der Geschwulst zu diagnosticiren. Und doch war der Tumor, dem das Präparat entstammt maligne. Etwas stärkere Abweichung zeigt aber die Fig. 17 ebenfalls einer Struma maligna entstammend. Nach unten sieht man die papillären Wucherungen, die in einen grossen cystischen Hohlraum gewachsen sind und die als eine accessorische Erscheinung zu betrachten sind. Die Formen stärkster Anaplasie der Glandula thyreoidea sind typische Carcinome.

Die Carcinome der Harnblase schliessen sich wieder mehr den epidermoidalen an, doch lassen sie bei geringer Abweichung die grosse Neigung der Zellen erkennen, sehr verschiedene Formen und Grössen anzunehmen, wobei auch die Unregelmässigkeit der regressiven Metamorphosen ganz besonders ins Auge fällt. Auch bei den Carcinomen der Harnblase beobachtet man die Neigung zu polypösen und papillären Excrescenzen,

so dass nicht selten Verwechselungen mit den harmlosen Zottenpolypen vorkommen können.

Wenn ich hier auf die Carcinome der übrigen Organe, die noch nicht genannt wurden, z. B. der Talgdrüsen, der Schweissdrüsen, der Lungen (mit Ausnahme der Bronchien), der Uretheren u. s. w., nicht näher eingehe, so geschieht das nur deshalb, weil dadurch lediglich Wiederholungen des früher Gesagten vorgebracht werden müssten. Denn bei allen diesen Carcinombildungen zeigt sich stets dieselbe Reihe der Erscheinungen, die mit solchen Formen geringster Anaplasie beginnt, die vom Muttergewebe nur wenig abweichen, und mit solchen stärkster Anaplasie endigt. Die letzten sind stets Medullarkrebse, wenn sie nicht durch eine starke retrahirende Stromaentwickelung in Skirrhen übergegangen sind. Der Medullarkrebs ist also diejenige Form des Krebses, in der sich die Carcinome aller Organe morphologisch begegnen und es ist daher kein Wunder, dass er als das Carcinom. katexochen galt und lange Zeit allein als solches be-

Fig. 18.



Chondroma malignum pelvis. Vergr. wie Fig. 16.

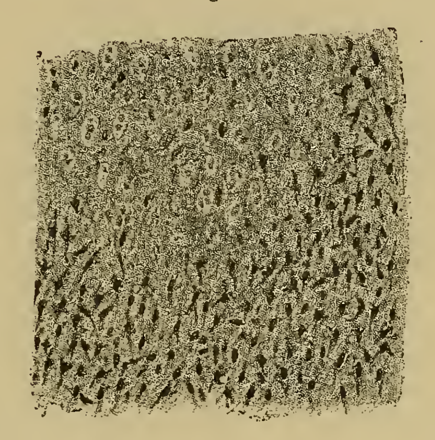
zeichnet wurde, während die destruirenden Adenome oder die Cancroide eine gesonderte Besprechung fanden. Man würde also wohl im Stande sein, den Carcinomen geringerer Anaplasie anzusehen, aus welchem Organ sie sich entwickelt haben, nicht aber den Medullarkrebsen, bei diesen hört eine solche Möglichkeit gänzlich auf.

Damit aber kein Missverständniss entsteht, so will ich noch besonders wiederholen, was schon von den Carcinomen der Epidermis und des Darms gesagt wurde, dass diese verschiedenen Formen sowohl in verschiedenen Tumoren angetroffen werden können, als auch in ein und demselben Tumor nebeneinander vorkommen und endlich können sich Carcinome geringer Anaplasie bei längerem Bestehen in solche stärkerer Anaplasie umwandeln. Ein Cancroid, ein destruirendes Adenom kann ein Medullarkrebs werden. Ueber diese Möglichkeit, die merkwürdiger Weise den meisten Forschern entgangen zu sein scheint, finde ich eine Notiz bei Billroth (60), der sagt: 'Was die Prognose und Diagnose betrifft, so glaube ich, dass hier

einer von den immerhin seltenen Fällen vorliegt, wo bei einem jungen Mann ein Cancroid allmählich in die Form des Markschwammes übergegangen ist. Die pathologische Anatomie will von solchem Wechsel in dem Charakter der Geschwülste nichts wissen; doch muss ich nach meinen klinischen Erfahrungen entschieden daran festhalten.

Danach wollen wir uns nun den Sarcomen zuwenden und wir werden dabei finden, dass sich hier dieselben Verhältnisse zu den Muttergeweben entwickeln, wie bei den Carcinomen. Um das verständlich zu machen, beginnen wir auch bei den Sarcomen mit einer Matrix, die eine morphologisch deutliche Differenzirung ihrer Zellen besitzt, dem Knorpelgewebe.

Fig. 19.



Chondrosarcoma costae. Vergr. wie Fig. 16.

Die Enchondrome und Ekchondrome, die einen typisch knorpeligen Bau haben, sind in der Regel nicht bösartig, ja die Chirurgen haben ein solches Zutrauen zu manchen Tumoren dieser Art, dass sie dieselben lediglich enucleiren und nicht die Extremität, in der sie sich entwickeln, amputiren. Trotzdem giebt es Geschwülste von knorpeligem Bau, die sich als maligne erweisen und nach Art der Sarcome heterotopisch werden, sogar Metastasen machen können. Die Fig. 18 giebt davon ein Beispiel. Der Tumor stammt vom Becken einer älteren Frau und obgleich er durchaus die Structur eines Enchondroms hatte, so führte er doch zu ausgedehnter Zerstörung des Knochens und der umliegenden Weichteile und machte schliesslich Metastasen. Wenn sich in solchen Tumoren die Zellen mehr ausbilden und die Intercellularsubstanz weniger knorpelig ist, so werden sie schon dem gewöhnlichen Begriff der Sarcome ähnlicher. Man findet darin Stellen von typischer Knorpelstructur und solche von typisch sarcomatöser Gestalt. Das sind die eigentlichen Chondrosarcome, wie sie die Fig 19 darstellt.

Dieselbe entstammt einem Rippentumor, der sich als mächtige Geschwulst nach der Pleurahöhle zu entwickelt hatte und Metastasen sowohl in die Lunge derselben Seite, als auch in die der anderen gemacht hatte.

Bilden sich die Zellen noch weiter aus und tritt die Intercellularsubstanz immer weiter zurück, so entstehen reine Sarcome von meist spindelzelliger Zusammensetzung, die auch Riesenzellen enthalten können, wie es die Fig. 20 zeigt. Die Riesenzellen gleichen nicht denjenigen in den Riesenzellensarcomen der Knochen, sondern den parenchymatösen Riesenzellen in Carcinomen (s. später). Die Aehnlichkeit eines solchen Tumors mit dem Knorpelgewebe ist gänzlich geschwunden und wenn man nicht aus

Fig. 20.



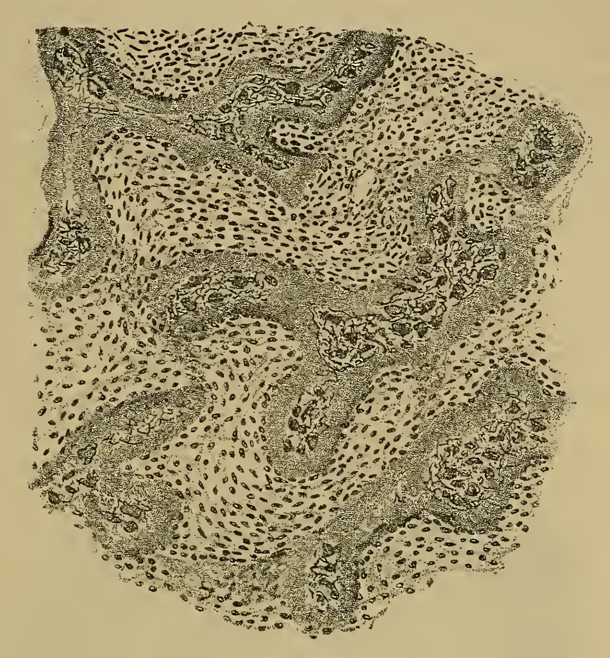
Sarcoma cartilaginis costae. Vergr. Zeiss 4,0. Okular 4.

der klinischen Anamnese erfahren würde, dass der Tumor sich aus dem Knorpel einer Rippe entwickelt hatte, so würde man das aus der histologischen Structur nicht mehr erschliessen können.

In diesen Beispielen also verhält sich der Tumor der Fig. 18 zum Knorpel, wie das destruirende Adenom zur Darmschleimhaut, der Tumor der Fig. 19 wie der Cylinderzellenkrebs zur Darmschleimhaut, der Tumor der Fig. 20 wie der Medullarkrebs zur Darmschleimhaut. Auch bei den Sarcomen der Knorpel können sich die verschiedenen Formen in verschiedenen Tumoren vorfinden, oder sie zeigen sich neben einander an verschiedenen Stellen desselben Tumors, oder der Tumor verwandelt sich aus der Gestalt geringster Abweichung in diejenige stärkster.

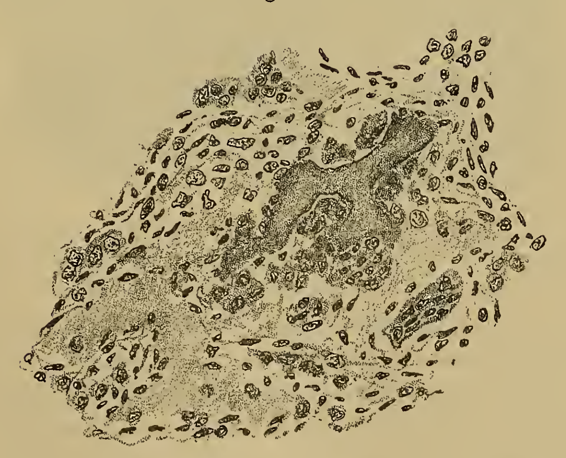
Nicht anders ist es bei den malignen Tumoren des Knochens und nach dem Gesagten genügt es, wenn ich das an einigen Beispielen und Abbil-

Fig. 21.



Osteochondrosarcoma femoris. Vergr. Zeiss 16,0. Okular 8. Bildung deutlicher Knochenbälkchen.

Fig. 22.

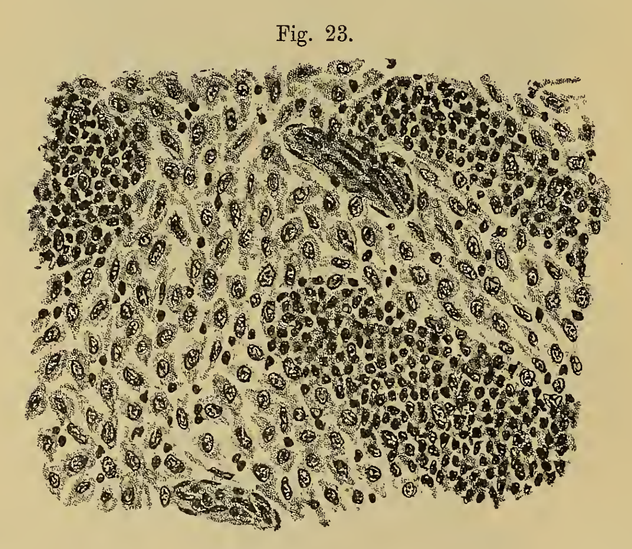


Osteosarcoma femoris. Vergr. Zeiss 4,0. Okular 4. Rudimentäre Knochenbildung.

dungen erläutere. Die Fig. 21 stellt ein Osteosarcom dar, das nicht nur osteoide Substanz und verkalkte Partien enthält, sondern typische Knochen-

bälkchen, eine Art von Spongiosa, die aber in ihren Maschen kein Mark, sondern sarcomatöses Gewebe enthält. Es ist das die geringste Form der Abweichung, die man beim Knochensystem an malignen Geschwülsten findet. Es ist meines Wissens nie beobachtet worden, dass reine Osteome Metastasen machen, wie wir das von den reinen Chondromen gesehen haben. Die malignen Tumoren des Knochengewebes setzen also gleich mit einer stärkeren Anaplasie ein. Im Weiteren aber lassen sich dieselben Grade der Abweichung verfolgen. So zeigt die folgende Fig. 22 einen Tumor vom Oberschenkel, in dem sich wohl osteoide Substanz und einige Verkalkungen vorfinden, aber typische Knochenbälkchen sind nicht entwickelt. Man kann noch die Herkunft vom Knochen vermuten, doch könnten sich solche Tumoren von einem anderen osteoplastischen Gewebe aus entwickeln. Die Fig. 23, die vom Humerus stammt, zeigt nun weder osteoide Substanz, noch Verkalkungen und nichts erinnert an die Herkunft von Knochen. Eigentümlich sind zwischen den grossen Sarcomzellen die kleinen Markzellen ähnlichen Haufen, die jedoch vom Knochenmark nicht herstammen

Fig. 23.



Sarcoma humeri, vom Periost ausgehend, ohne Knochenbildung. Vergr. 4,0. Okular 4.

können, da der Tumor mit diesem in keiner Beziehung stand und nicht einmal in die Markhöhle durchgebrochen war, sondern zwischen Knochen und Periost gelegen war, wie eine Exostose. Mit den Knochensarcomen, die typische Knochen bilden, darf man nicht verwechseln diejenigen Tumoren, bei denen sich Knochen im Stroma entwickelt. Es wird später noch davon die Rede sein, dass das Knochengewebe im Stroma aller Geschwülste, selbst metastatischer Carcinome, zur Neubildung neigt und so haben denn auch die Sarcome stärkster Abweichung in der Regel mindestens eine

knöcherne Schale, gewöhnlich auch ein knöchernes Skelet. Dieses gehört aber dann dem Stroma und nicht dem Parenchym der Geschwulst an.

In recht deutlicher Weise lassen sich diese Verhältnisse auch an den Gliomen verfolgen, ja hier waren diese Dinge eigentlich schon lange bekannt, denn Virchow bringt in seiner Onkologie zum Ausdruck, wie schwer es sei, die Gliome von den Sarcomen zu trennen und dass man um so mehr geneigt sei, den Tumor ein Sarcom zu nennen, je zellreicher er ist. Es giebt in der Tat Tumoren der Glia, die durchaus die Structur derselben reproduciren und sogar die Weigert'sche Gliafärbung annehmen (62, 63). Man findet in denselben die bekannten Spinnenzellen mit den feinen Fasern, gelegentlich auch Ganglienzellen. Diese Tumoren treten entweder über das Ependym der Ventrikel hervor und wurden früher als Fibrome bezeichnet, oder sie entwickeln sich diffus in der weissen Gehirnsubstanz. Es sind das nicht eigentlich bösartige Tumoren, denn sie dringen nicht heterotopisch durch die Pia und Dura hindurch in den Knochen vor, sondern bleiben auf das Gehirn beschränkt. Gefährlich werden sie nur durch ihre Lokalisation.

Selbst die Gliosarcome sind in dieser Beziehung noch nicht als maligne zu bezeichnen. Diese Tumoren zeichnen sich mikroskopisch durch die stärkere Entwickelung ihrer Zellen aus und die typische Faserbildung der Gliasubstanz tritt mehr in den Hintergrund. Sie treten nicht mehr als diffuse Gliose auf, sondern bilden stets deutlich abgesetzte Geschwülste. Metastasen derselben sind nur an der Retina, nie am Gehirn beobachtet worden (275, 276). In den Sarcomen der Glia endlich ist die Structur der Gliasubstanz gänzlich verloren gegangen und das Bild ist rein sarcomatös. Diese Tumoren verhalten sich nun auch typisch maligne und machen gelegentlich Metastasen, wie andere Sarcome. Bei der Beurteilung der Tumoren der Glia muss man berücksichtigen, dass die Glia des Kleinhirns und der Retina schon an und für sich zellreicher ist, als die des Grosshirns. Es werden also Tumoren des Kleinhirns und der Retina selbst bei geringerer Abweichung vom Muttergewebe schon zellreicher sein, als diejenigen des Grosshirns und wir werden einen Tumor des Kleinhirns vielleicht als Gliom bezeichnen müssen, der mit gleicher Structur aus dem Grosshirn stammend Gliosarcom genannt werden müsste.

Die Psammome der Pia bestehen aus geschichteten Spindelzellen, in denen sich im Centrum der Schichtungskugeln Kalkkörperchen finden. Es ist als eine besondere Eigenschaft dieser Zellen aufzufassen, dass sie solche Kalkconcremente erzeugen, und auch in der normalen Pia, besonders im Plexus, lassen sich dieselben auffinden. Die Psammome sind kleine, meist unscheinbare Geschwülste, die am Gehirn selten Erscheinungen hervorrufen, am Rückenmark dagegen zu Compressionsmyelitis führen können. Man findet zuweilen aber Tumoren der Pia, die makroskopisch wie Carcinome aussehen und auch mikroskopisch auf den ersten Blick den Eindruck von Cancroiden machen, da sie zwiebelartige Kugeln enthalten. Bei genauerer

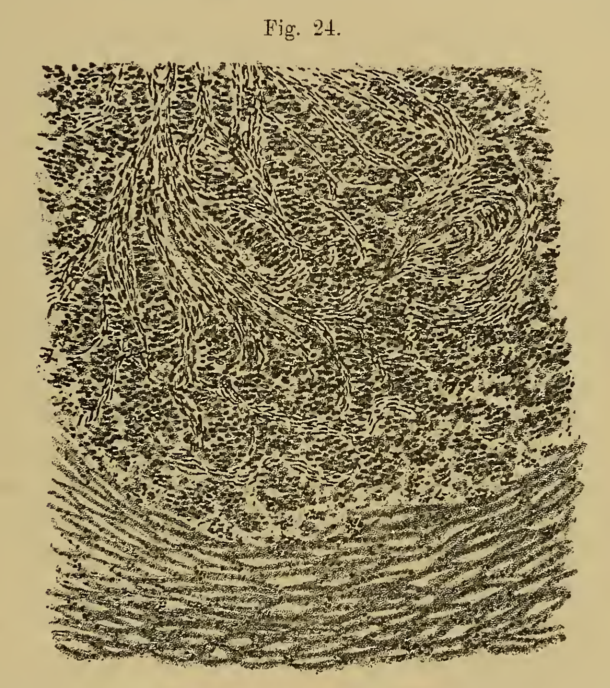
Betrachtung aber findet man, dass sie sich aus dicht gedrängten Spindelzellen zusammensetzen, die entweder in langen Zügen verlaufen, oder sich zu diesen Schichtungskugeln vereinigen. Die Eigenschaft, Kalkkörper zu bilden, ist ihnen verloren gegangen. Sie verwachsen mit der Dura, dringen auch zuweilen durch dieselbe hindurch in den Knochen vor, auch wachsen sie in die Gehirnsubstanz hinein. Sie verhalten sich also wie lokal maligne Geschwülste. Mit den Margaritomen, den sogenannten Cholesteatomen, stehen sie in keiner Beziehung, denn sie zeigen niemals die besondere Lokalisation dieser eigentümlichen Geschwülste. Nun giebt es in seltenen Fällen auch solche Tumoren dieser Art, die wirklich Metastasen machen, also alle Bedingungen der Malignität erfüllen. Diese lassen aber dann auch nichts mehr von der Schichtung erkennen, sondern stellen sich als reine Spindelzellensarcome dar. Wir haben also auch hier wieder die continuirliche Reihenfolge vor uns von den Formen geringster Abweichung vom normalen Gewebe, die sich noch nicht als bösartig erweisen, bis zur stärksten, die deutlich maligne sind.

Die Myome gelten in der Regel als gutartige Tumoren, doch sind wiederholt solche Geschwülste mit zahlreichen Metastasen beschrieben worden und zwar waren das jedesmal Leiomyome. In einem Fall stammten dieselben vom Uterus (64), in den übrigen vom Magen oder Darm (65). Zum Unterschied von den gutartigen Myomen zeigen diese keine fibröse Degeneration und keine Verkalkungen, wohl aber eine centrale colloide Erweichung, so dass cystische Geschwülste entstehen, wie sie von Virchow (66) schon beschrieben, aber anders gedeutet wurden. Diese malignen Myome sind aus ganz charakteristischen Muskelfasern zusammengesetzt und die einzelnen Zellen sind nur etwas kürzer, als solche in den gewöhnlichen Myomen des Uterus. In Fig. 24 ist die Metastase eines solchen Myoms in der Leber abgebildet von einem primären Myom des Magens. Diese Tumoren verhalten sich zur glatten Musculatur, wie die destruirenden Adenome des Magens zur Schleimhaut desselben. Ich habe nun wiederholt Spindelzellensarcome des Darms und ganz besonders des Uterus gesehen, bei denen die einzelnen Zellen auffallend lang und schmal waren, mit runden oder auch stäbchenförmigen Kernen, so dass sie noch eine grosse Aehnlichkeit mit Muskelzellen aufwiesen. Ich glaube, dass auch diese von der glatten Musculatur stammen und besitze Präparate, die eine Umwandlung von glatten Muskelfasern in solche Tumoren erkennen lassen. In einem Fall vom Darm war auch die Gefässmusculatur bei der Entwickelung beteiligt. Man kann solche Tumoren als Myosarcome bezeichnen und sie würden sich zur Musculatur verhalten, wie der Cylinderzellenkrebs zur Magenschleimhaut. Einige andere Spindelzellensarcome des Uterus und einer des Magens liessen eine solche Aehnlichkeit mit den Muskelfasern nicht erkennen, da die Zellen viel kürzer, die Kerne im Wesentlichen kugelig waren. Nach der Art ihrer Entstehung aber liegt es nahe, auch diese auf die glatte Musculatur zurück-

zuführen. Es würde also auch bei den Myomen ein gleicher Zustand existiren, wie bei den übrigen malignen Tumoren, indem es solche mit geringer und solche mit starker Abweichung vom Muttergewebe giebt. Die letzteren sind dann Spindelzellensarcome, die ersten maligne Myome und dazwischen alle Uebergänge.

Es ist zweifellos, dass auch bei den Lymphosarcomen solche Geschwulstreihen vorkommen, die mit einer genauen Anlehnung an das Muttergewebe beginnen und mit einer vollkommenen Abweichung endigen. Doch ist hier die Betrachtung dadurch besonders erschwert, dass die Lymphfollikel aus drei Zellarten bestehen, die getrennt in Wucherung geraten,

Fig. 24.



Myoma malignum. Lebermetastasen eines primären Magentumors. Vergr. Zeiss 16,0. Okular 4.

also auch getrennt zur Geschwulstbildung Veranlassung geben können. Es sind das die Lymphocyten, das eigentliche Parenchym der Lymphdrüsen, die Endothelien, die die Lymphspalten auskleiden, und die Gitterzellen, die der bindegewebigen Stützsubstanz angehören (67).

Bei der Leukämie, der Pseudoleukämie, beim Typhus und einigen septischen Processen vermehren sich fast ausschliesslich die Lymphocyten. Die Flemming'schen Keimcentren verschwinden und die Mitosen finden sich in der ganzen Lymphdrüse verteilt, aber die Zellen behalten die Formen normaler Lymphocyten. Bei der Pest wuchern sowohl die Lymphocyten, als die Endothelien (68). Bei der grosszelligen Hyperplasie dagegen sind

nur die letzteren vermehrt und drängen die Lymphocyten ganz in den Hintergrund. Bei der chronischen Induration endlich wuchern allein die Gitterzellen und verwandeln die ganze Drüse in eine bindegewebige Substanz. Wenn sich also in einer Lymphdrüse ein Sarcom entwickelt, so entsteht die schwierige Frage, mit welcher dieser drei Zellarten man seine Zellen vergleichen soll. Sind die Zellen klein und rund, so lehnen sie sich so unverkennbar an die Lymphocyten an, dass man sie von diesen ohne Bedenken herleiten wird. Sind sie aber spindelig, so werden sie sowohl von den Endothelien, als von den Gitterzellen herrühren können. Das Parenchym der Sarcome mit grossen protoplasmareichen Zellen und starkem bindegewebigem Stroma, die sich, wenn auch ziemlich selten, in Lymphdrüsen entwickeln, dürften wohl ausschliesslich auf die Endothelien zurückzuführen sein. Von diesen verschiedenartigen Lymphdrüsensarcomen sind also nur die mit runden Zellen für diese Betrachtung zu verwerten, die übrigen sind wegen der Unsicherheit ihrer Histogenese dazu unbrauchbar.

Dazu kommt aber noch ein anderer Umstand, der die Betrachtung wesentlich erschwert, das ist die morphologische Variationsfähigkeit der Endothelien, nicht nur in den Lymphdrüsen, sondern überall im ganzen Körper. Schon bei gewöhnlichen Wucherungsprocessen nehmen die Endothelien nicht selten einen ganz epithelialen Charakter an. Nicht nur dass sie kubisch oder gar ganz cylindrisch werden, sondern sie gehen auch epitheliale Verbände ein, ohne eine Intercellularsubstanz zu bilden und machen es so schliesslich unmöglich, sie von Oberflächenepithelien zu unterscheiden. Auf der anderen Seite können die Endothelien sich nach Art der Bindesubstanzen aneinander lagern und eine Intercellularsubstanz bilden. Es gehen daher aus ihnen Tumoren hervor, die sowohl unter den Begriff der Carcinome, als unter den der Sarcome fallen können. Diese ausserordentliche Mannigfaltigkeit der Erscheinung schliesst es vollkommen aus, den Grad der Abweichung ihrer Parenchymzellen von dem Muttergewebe zu bestimmen. Dazu kommt die Ausbildung des Stromas, das entweder sehr spärlich, oder sehr mächtig sein kann und die verschiedensten Metamorphosen eingeht. Je mächtiger das Stroma entwickelt ist, um so mehr tritt das Parenchym zurück. Es entstehen so skirrhöse, hyaline, myxomatöse, chondromatöse Tumoren. Man kann sich nicht verhehlen, dass die Ableitung dieser Tumoren von den Endothelien, die erst jüngeren Datums ist (69), doch vielleicht noch nicht auf so sicheren Füssen steht. Ich selbst bin zwar durchaus der Ansicht Volkmann's (70) in dieser Beziehung, aber ich kann nicht leugnen, dass diese Ansicht eine subjective ist, und dass ich bei vielen dieser Tumoren in Verlegenheit geraten würde, wenn ich das einem Anderen, der es nicht gutwillig glauben will, beweisen sollte. Bei einigen Tumoren ist die Herkunft evident erwiesen und lässt sich ohne weiteres demonstriren, bei anderen aber nicht.

Auch das Bindegewebe besitzt anscheinend eine grosse Variationsfähigkeit. Diese ist jedoch auf die irrtümliche Auffassung zurückzuführen, dass Bindegewebe überall im Körper dasselbe sei, und so hat sich die Vorstellung herausgebildet, dass Bindegewebe in Knochen, Knorpel, Schleimgewebe, Fettgewebe u. s. w. variiren oder, wie man früher sagte, metaplasiren könne. In Wirklichkeit aber beruht das nur darauf, dass wir die verschiedenen Bindesubstanzen morphologisch nicht so scharf trennen können, dass wir sie als verschieden erkennen, und so äussern sie ihre Verschiedenheit erst dadurch, dass sie sich in Knochen, Knorpel, Fettgewebe u. s. w. umwandeln. Dass sie aber wirklich verschieden von einander sind, beweist der Umstand, dass nur an ganz bestimmten Stellen solche Metamorphosen vor sich gehen. Es ist hier nicht der Ort, auf diese Dinge näher einzugehen und diese Anschauung weiter zu begründen. Aber bei der Beurteilung der Geschwülste spielt sie eine grosse Rolle. Die verschiedenen Formen der Bindegewebssarcome sind auf dieses Verhalten der Gewebe zurückzuführen und so entstehen scheinbar ganz willkürlich, in Wirklichkeit aber immer nur an bestimmten Regionen des Körpers die verschiedenen Formen der Bindegewebssarcome.

Entsprechend der Verbreitung des faserigen Bindegewebes kommen auch die Fibrosarcome an sehr zahlreichen Stellen des Körpers vor, überall da, wo sich auch einfache Fibrome entwickeln, also sowohl in den peripherischen Teilen, als auch in den inneren Organen. Auch sehen wir wieder, dass es hier zellreiche fibröse Geschwülste giebt und von diesen alle Uebergänge zu den Spindelzellen- und Rundzellensarcomen, in denen faseriges Gewebe gar nicht mehr vorhanden ist. Demnächst haben die Myxosarcome eine ausgedehnte Verbreitung und auch dabei finden wir wieder reine Myxome und alle Uebergänge zu solchen Tumoren, die eine Zusammensetzung aus Schleimgewebe nur noch undeutlich erkennen lassen und sich als fast reine Sarcome darstellen. Durch die Beziehungen des Schleimgewebes zum Fettgewebe, den Fascien und den Häuten des Centralnervensystems ist die vorzüglichste Localisation dieser Tumoren bestimmt. Die reinen Myxome zeigen höchstens eine locale Malignität, wärend die zelliger entwickelten sich wie echte Sarcome verhalten und wie diese metastasiren.

Noch eine Form der Sarcome ist hier zu erwähnen, das sind die melanotischen. Es ist bekannt, dass diese Geschwülste sich fast nur von solchen Zellen aus entwickeln, die schon Pigmente enthalten, also von der Pigmentschicht der Retina, von der Iris und von pigmentirten Naevis. Man könnte leicht die Pigmentirung als eine Eigenschaft dieser Zellen ansehen, die bei der Geschwulstbildung qualitativ sich verändere. Es ist nämlich eine alte Erfahrung, dass man bei diesen melanotischen Sarcomen immer einige Tumoren eingestreut findet, die ganz frei von Pigment sind. Das hat aber offenbar mit den anaplastischen Zuständen der Zellen gar nichts zu tun, sondern trägt durchaus den Charakter der Regellosigkeit an sich.

So können wir denn auch nicht sagen, warum aus einem pigmentirten Naevus zuweilen ganz weisse Geschwülste hervorgehen. Entsprechend ihrer Herkunft sind die Melanosarcome stets grosszelliger Natur und zwar entweder aus Spindelzellen oder aus polymorphen Zellen zusammengesetzt, manchmal mit langen, weit verzweigten Fortsätzen. Stets bilden sie eine Intercellularsubstanz, was ihren Sarcomcharakter durchaus sicherstellt. Es ist vielfach behauptet worden, dass aus den Naevis auch Melanocarcinome hervorgehen könnten (71). Das ist irrtümlich und wird nur dadurch vorgetäuscht, dass diese Tumoren oft ein starkes Stroma entwickeln, wie auch die Sarcome aus den grossen Zwischenzellen der Hoden (50). Dadurch erscheinen diese Tumoren für die Betrachtung bei schwächeren Vergrösserungen mit einer alveolären Structur behaftet. Genauere Untersuchungen lassen stets den normalen Charakter hervortreten. Nun sind in der That vielfach echte pigmentirte Carcinome an verschiedenen Körperstellen beschrieben worden, die nicht auf eine solche Verwechselung zurückzuführen sind. Hierbei ist die Pigmentirung von der Structur und der Herkunft der Tumoren ganz unabhängig und erscheint in den meisten Fällen auf einzelne Teile der Geschwulst beschränkt. —

Wir haben also gesehen, dass bei allen Carcinomen und Sarcomen, wo überhaupt eine solche Betrachtung möglich war, sich der Nachweis führen liess, dass sie mehr oder weniger von dem Muttergewebe in ihrer Structur abweichen. Diejenigen mit geringster Abweichung hat man vielfach als maligne homoiotypische Geschwülste bezeichnet, z. B. manche Cancroide, das destruirende Adenom, die malignen Fibrome, Myome, Myxome, Gliome, Chondrome etc. Von diesen giebt es alle allmäligen Uebergänge zu den heterotypischen Geschwülsten und zu denjenigen Tumoren, die mit dem Muttergewebe gar keine Aehnlichkeit haben. Bei den Carcinomen sind das die Medullarkrebse resp. bei starker Stromabildung die Skirrhen. Bei den Sarcomen sind es die grosszelligen Spindel- oder Rundzellensarcome. Bei allen Gewebsarten können die malignen Tumoren entweder von vorne herein einen bestimmten Grad der Abweichung vom Muttergewebe besitzen und diesen beibehalten, oder sie können allmälig einen stärkeren Grad der Abweichung annehmen und diese verschiedenen Zustände finden sich zuweilen nebeneinander in derselben Geschwulst. —

Bisher war nur von Carcinomen und Sarcomen die Rede. Sie entsprechen der alten Vorstellung der bösartigen Geschwülste. Es giebt jedoch eine ganze Anzahl maligner Tumoren, die sich nur gezwungen dieser Einteilung fügen, einzelne sogar zeigen so charakteristische und ungewöhnliche Structuren, dass man nicht im Stande ist, sie diesen beiden Gattungen zuzurechnen. Sie entsprechen durchaus nicht immer dem, was man früher als Mischgeschwulst bezeichnete, als Carcinoma sarcomatodes, sondern sind häufig viel complicirterer Natur. Ihre Malignität ist lediglich Erfahrungssache und stützt sich auf die Beobachtung einzelner Fälle. Wenn man

auch einige als Gruppen zusammenfassen kann, so stehen die meisten doch als Einzelbeobachtungen da und lehnen sich nur wenig an andere bekannte Zustände an.

Was zunächst die Mischgeschwülste betrifft, so erschöpft sich der Name nicht einfach in dem Carcinoma sarcomatodes (ganz abgesehen von den combinirten Bindesubstanzgeschwülten, den Osteochondrosarcomen, den Fibromyxosarcomen u. s. w.). Dieses bezeichnet einen Tumor von carcinomatöser Structur, dessen Stroma sarcomatös entartet ist. Solche Geschwülste sind überaus selten. Ich habe nur zwei gesehen, die eine stammte von der Gallenblase, die andere vom Pharynx. Virchow

Fig. 25.



Angiomyxosarcom. Vergr. Zeiss 16,0. Okular 4.

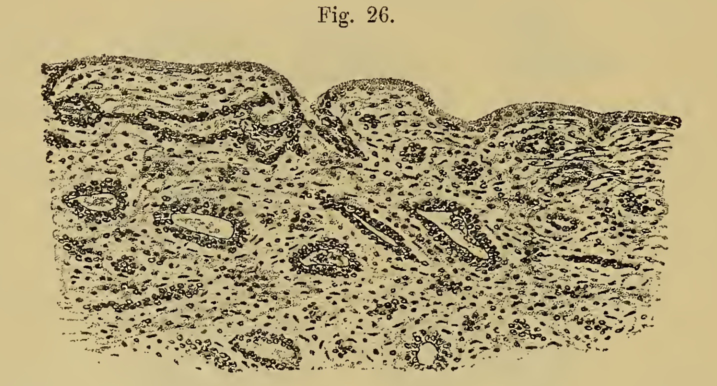
ging in seiner Begriffsbestimmung des Carcinoma sarcomatodes über diese Definition hinaus und bezeichnete damit auch solche Tumoren, die an einer Stelle carcinomatöse, an der anderen sarcomatöse Structur haben. Neuere Untersuchungen haben ergeben, dass solche Tumoren sich stets von den Endothelien entwickeln und ich habe mehrfach Fälle untersuchen können, die das vollkommen bestätigen. Nur muss man sich hüten, sie mit solchen Carcinomen zu verwechseln, deren alveoläre Structur an einzelnen Stellen undeutlich ist, wie in demjenigen, das den Figuren 40 und 41 zu Grunde liegt.

Die Mischgeschwülste bestehen aus zwei oder mehr Gewebsarten, von denen das eine als Parenchym, das andere als Stroma, oder auch mehrere

als Parenchym imponiren können. Nimmt das Stroma einen bestimmten Charakter an, so wird die Schwierigkeit besonders gross, zu entscheiden, welcher Teil das Parenchym und welcher das Stroma sei. Solche Tumoren sind deshalb meist als Mischtumoren bezeichnet und durch die Benennung in dieser Richtung charakterisirt worden.

Es zeigt z. B. die Fig. 25 ein Angiosarcom, dessen Stroma die Structur des Schleimgewebes hat. Es ist nicht hyalin oder schleimig entartet, wie das in gewissen Tumoren vorkommt, sondern es hat sich typisches Schleimgewebe entwickelt, wie es das foetale Gewebe zeigt, und wie man es in Myxomen findet. Die sarcomatösen Partieen sind um praeformirte Gefässe entwickelt und von deren Wandungen ausgegangen. Daher müssen wir diese als Parenchym auffassen, das Schleimgewebe aber als Stroma und danach wird sich die Benennung zu richten haben. Der Tumor ist also

Fig. 26.



Papilläre Wucherungen in einem Atherom. Vergr. Zeiss 16,0. Okular 8.

kein Myxom, sondern ein Sarcom und da er seinen Ursprung von den Gefässen nimmt, ein Angiosarcom. Will man das Schleimgewebe durch die Nomenclatur zum Ausdruck bringen, so fügt man myxomatodes hinzu oder bezeichnet den Tumor als Myxoangiosarcom.

Solcher besonderer Entwicklungszustände des Stromas giebt es sehr manigfaltige, doch gehören viele zu den degenerativen Processen, so die hyalinen, die colloiden, die narbigen, und sie werden deshalb in den späteren Capiteln abgehandelt werden.

Eine besondere Stellung in der Gruppe der complicirten Tumoren nehmen die papillären Formen ein. Sie sind vielfach unter dem Namen der Adenome beschrieben worden und gehören meist nicht zu den malignen Geschwülsten. Es ist im einzelnen Falle von vorne herein auch gar nicht zu entscheiden, ob der Tumor maligne ist oder nicht. In der Niere kommen solche kleinen Tumoren sehr häufig vor und sind meist zufällige Nebenbefunde. Sie bilden compakte Knoten von weicher Consistenz

und Bohnen- bis Haselnussgrösse. Gerade diese Dinge gehen in der Regel unter dem Namen Adenome der Nieren (72, 73). Ihre Entstehungsgeschichte kann man ganz genau verfolgen und diese ist deshalb von besonderem Interesse, weil sie ein allgemeines Wucherungsgesetz enthüllt. Die ersten Anfänge bestehen in einer Cystenbildung und von der Wand der Cyste sprossen papilläre Wucherungen, die mit Epithel überzogen sind, bis die Cyste gänzlich von diesen Wucherungen erfüllt ist. Dadurch wird der adenomatöse Charakter vorgetäuscht. Diese Neigung zur Papillenbildung ist eine Eigenschaft, die allen natürlichen und neugebildeten Cysten und Hohlräumen eigentümlich ist, falls eine Wucherung in ihren Wandungen stattfindet. Das beste Beispiel dafür sind die Coccidiengeschwülste der

Fig. 27.



Papilläre Wucherung im Nierenbecken bei primärem Nierenkrebs. Vergr. Zeiss 16,0. Okular 8.

Kaninchenleber. Zuerst bilden sich die Gallengangscysten und dann finden die papillären Wucherungen in diese hinein statt. Ebenso entwickeln sich die obengenannten papillären Nierencysten. Auch in Atherome können solche Wucherungen hinein stattfinden, wie die Fig. 26 zeigt. Man würde auf die Vermutung kommen, dass es sich hier um ein Adenom handele. Aber Serienschnitte lassen erkennen, dass der Schnitt der Fig. 26 durch die breite Basis von Papillen geht, deren Epithelbekleidung auf dem Querschnitt abgeschlossene Räume bildet, wie man das auch erhält, wenn man einen Flachschnitt durch die Lieberkühn'schen Krypten legt, die nach oben in die Zotten übergehen.

Auch maligne epitheliale Geschwülste können, wenn sie an die Oberfläche eines Hohlraumes heranwachsen, in diesen zottige Gebilde vortreiben. Fig. 27 stellt eine solche Zotte dar, die sich im Nierenbecken gebildet

hatte im Anschluss an ein Nierencarcinom von sonst massiver Beschaffenheit. Die Carcinome der Harnblase bilden oft papilläre Wucherungen in der Blase, die zu Verwechslungen mit den gutartigen Zottenpolypen Veranlassung geben können. Auch beim Gallenblasenkrebs sieht man ähnliche Verhältnisse und die Blumenkohlgeschwülste des Magens und der Portio vaginalis uteri, die seit langer Zeit bekannt und nicht selten als besondere Geschwulstart aufgefasst worden sind, erklären sich in gleicher Weise.

Die malignen papillären Geschwülste aber sind solche, die überall die papilläre Structur zeigen, auch in ihren Metastasen, und das sind diejenigen, von denen ich oben in der Betrachtung ausging.

Fig. 28.



Maligner papillärer Nierentumor. Vergr. Zeiss 16,0. Okular 8.

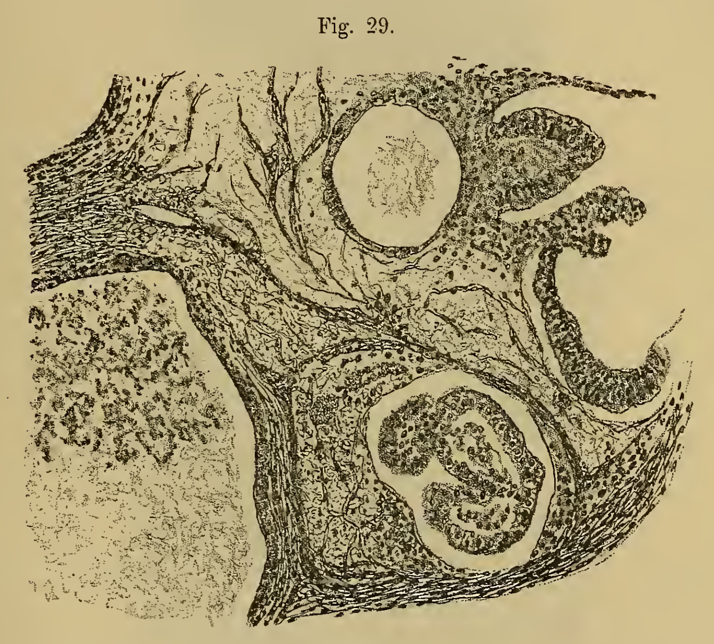
Der häufigste Sitz derselben sind die Ovarien. Die Entwickelung geht hier stets von einer Cystenbildung aus, bei der sich sowohl nach innen, wie nach aussen Papillen entwickeln. Auch die Metastasen sind entweder cystisch oder papillär. Sie entstehen in der Weise, dass sich zunächst ein Zellhaufen bildet, der nach Art der Coelombildung in eine Cyste übergeht, in welche dann die papillären Wucherungen eindringen. Diese Tumoren sind in der Regel nur bedingt maligne, d. h. sie machen nur Disseminationen auf dem Peritoneum und dringen nicht in das Innere der Organe ein. Dagegen giebt es auch eine maligne Form, wie sie z. B. von Emanuel beschrieben wurde (271). Diese macht Metastasen in den Lymphdrüsen, der Haut u. s. w. und verhält sich ganz wie ein Carcinom oder Sarcom. Sie zeichnen sich dadurch aus, dass sie einzelne grosse Zellen enthalten, die man als Primordialeier auffasst und die eine besondere

Bedeutung haben, wie ich an anderer Stelle gezeigt habe (48). Die beste Bezeichnung für solche Tumoren ist das Kystoma papillare malignum.

Auch die papillären Tumoren der Niere werden zuweilen bösartig, ohne ihre papilläre Structur zu verändern, selbst nicht in den Metastasen. Die Fig. 28 stellt eine beliebige Stelle aus einem solchen Tumor dar, deren ich mehrere beobachtet habe und die sämtlich zahlreiche Metastasen in den Lymphdrüsen, den Lungen und anderwärts gemacht hatten. Ein besonders charakteristischer Fall ist von James Israel (74) beschrieben und von mir untersucht worden.

Ein Unicum dürfte der Fall darstellen, der von Adler (75) kurz mitgeteilt wurde. Da ich durch die Liebenswürdigkeit des Herrn J. Israel

Fig. 29.

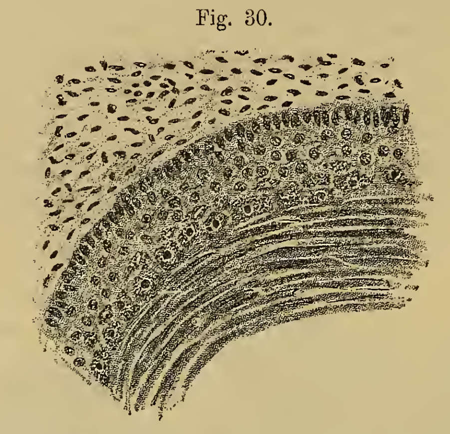


Myxokystoma malignum testis. Vergr. Zeiss 16,0. Okular 8. Cyste mit Pflasterepithel.

Gelegenheit hatte den Tumor zu untersuchen, so kann ich Näheres darüber mitteilen, was, wie ich glaube, von principieller Bedeutung für ähnliche Beobachtungen werden könnte. Es handelte sich um einen jungen Menschen mit einem Hodentumor, der schon makroskopisch die Struktur eines Kystoms an sich trug. Mikroskopisch fanden sich zwei verschiedene Partien. In der einen, Fig. 29, waren Cysten von mehr oder weniger gut erhaltenen Pflasterepithelien einfach oder mehrfach ausgekleidet. Dazwischen befand sich ein gut entwickeltes Schleimgewebe. An anderen Stellen fanden sich grössere Cysten in dem Schleimgewebe, die eine epidermoidale Auskleidung zeigten (Fig. 30). Die Verhornung war eine so vollständige, dass alle Schichten deutlich erkennbar waren, sogar eine breite

Körnerschicht mit typischem Keratohyalin. An einer dritten Stelle fanden sich noch erhaltene Hodencanälchen von jugendlicher Beschaffenheit und teils ampullenförmigen, teils cystischen Ausbuchtungen (Fig. 31). Während nun von vorne herein ins Auge gefasst werden musste, dass die Cysten der

Fig. 30.



Myxokystoma malignum testis. Vergr. wie Fig. 29. Dermoide Cystenwand aus einer Lungenmetastase desselben Tumors, wie Fig. 29.

Fig. 31.



Aus demselben Tumor wie Fig. 29 u. 30. Vergr. Zeiss 16,0. Okular 4. Entstehung der Cysten aus den Hodenkanälchen.

Fig. 29 und 30 durch Umwandlung aus den Kanälchencysten der Fig. 31 entstanden sein könnten, so hatte doch diese Vorstellung bei der charakteristischen Verhornung in den grösseren Cysten etwas so ungewöhnliches, dass ich geneigt war eine teratoide Bildung anzunehmen und

glaubte, dass mit der operativen Entfernung des Hodens der Fall erledigt sei. Um so überraschender war der Tod des Individuums nach einiger Zeit an Lungenerscheinungen und der Befund in den Lungen bei der Section. Es zeigten sich nämlich auch hier cystische Geschwülste, die genau die Structur der Fig. 29 und 30 hatten, wodurch die Malignität dieser cystischen Tumoren nachgewiesen war. Dass solche dermoiden Cysten dermoide Metastasen machen ist nun etwas so unerhörtes, dass ich mich lieber zu der Ansicht bekehrt habe, dass es sich hier um ein malignes Kystom der Samenkanälchen handelt, dessen Zellen die Variationsmöglichkeit in epidermoidale besitzen. Es ist zuzugeben, dass ein solcher Vorgang hier-

Fig. 32.



Malignes Myxoadenosarcom der Niere. Primärtumor. Vergr. Zeiss 16,0. Okular 8.

durch nicht wirklich bewiesen ist, aber eine andere Deutung halte ich bei unserem heutigen Stande der Erkenntnis für unmöglich. Die sonst als maligne Kystome des Hodens beschriebenen Tumoren waren stets eine Combination von Kystom und Carcinom (76) und die Metastasen rein carcinomatöser Natur. Sie verhielten sich also ganz anders als der vorliegende Fall. Auch die Kystome der Ovarien können carcinomatös werden und krebsige, nicht cystische Metastasen machen. Im Pankreas habe ich einen merkwürdigen Fall einer Combination von Kystom und Carcinom beschrieben (164). Alle diese Geschwulstarten sind aber durchaus anderer Natur, als der von Adler mitgeteilte Tumor, der in der Tat bisher ohne Analogie dasteht.

Dieser Fall führt uns nun unmittelbar zu den malignen Teratomen. Es ist seit langem bekannt, dass Termatome maligne werden können,

d. h., dass einzelne Gewebsarten in denselben in eine bösartige Neubildung übergehen können. So haben sich zuweilen aus Teratomen des Steissbeins Sarcome entwickelt und Dermoidcysten werden in seltenen Fällen carcinomatös. Was man aber unter malignen Teratomen zu verstehen hat, das sind Mischtumoren complicirten Baues, die in die Nachbarschaft hineinwuchern und Metastasen machen. Auch die Metastasen haben wieder denselben oder einen ähnlichen Bau, wie die Primärtumoren und dadurch unterscheiden

Fig. 33.



Lebermetastase des Tumors von Fig. 22. Dieselbe Vergr.

sie sich von der anderen Gruppe, bei der die Metastasen rein sarcomatös oder carcinomatös sind.

Solche Tumoren sind nicht häufig und ich selbst habe nur einen einzigen untersucht, von dem ein Schnitt in Fig. 32 abgebildet ist (77). Die Geschwulst stellt sich als Myxo-adeno-Sarcom dar, d. h. sie enthält neben gut entwickelten Drüsenschläuchen sarcomatöses Gewebe. Das Stroma wird durch Schleimgewebe gebildet. Das letztere fehlte in den Leber- und Lymphdrüsenmetastasen (Fig. 33) und war hier durch gewöhnliches bindegewebiges Stroma ersetzt. Solche Tumoren entwickeln sich aus den Resten embryonaler Organe. In dem vorliegenden Fall handelte

es sich wahrscheinlich, wie auch in dem von Birch-Hirschfeld (78, 79) um den Wolff'schen Körper.

Damit sind voraussichtlich noch lange nicht die Formen der malignen Tumoren erschöpft, die sich weder dem Carcinom noch dem Sarcom unterordnen lassen, sondern man wird in Zukunft in der Casuistik immer wieder auf Geschwülste stossen, die in keinerlei Beziehung zu den bisher bekannten malignen Formen stehen. Für solche Ueberraschungen giebt es keinen Rat. Bei der Seltenheit dieser Tumoren ist es auch unmöglich, sich allgemeinere Gesichtspunkte darüber anzueignen.

Capitel III.

Karyokinetische Vorgänge in bösartigen Geschwülsten.

Die malignen Geschwülste bilden dasjenige Material, an dem zuerst menschliche Kernteilungsfiguren studirt wurden. Solche Tumoren und besonders viele Carcinome sind dazu besonders geeignet wegen der Grösse ihrer Zellen und oft massenhaften Anhäufung von Kernteilungsfiguren in denselben. Die ursprünglichen Untersuchungen gingen dahin, nachzuweisen, ob in dem Schema der Zellteilung, der Karyokinese oder Mitose, ein Unterschied bestehe zwischen den menschlichen Zellen und denjenigen niederer Tiere und Pflanzen. — Es stellte sich schon bei den ersten Untersuchungen heraus, dass ein solcher Unterschied im Schema der Mitose nicht vorhanden ist, d. h. es wurde festgestellt, dass die Carcinomzellen bei ihrer Teilung dieselben Stadien durchlaufen, wie die Hodenzellen der Salamander, die Pflanzenzellen und viele andere Zellen, die bis dahin allein auf diesen Process hin untersucht waren. Zuerst entwickelt sich aus dem ruhenden Kern das Monospirem, die Fäden teilen sich quer in einzelne Stücke, die Chromosomen, die sich dann in der Längsrichtung teilen und zum Monaster werden. Dadurch, dass nun die Chromosomen sich in zwei Gruppen ordnen, entsteht die Aequatorialplatte und indem sie weiter auseinanderweichen, bildet sich der Diaster. Dieser wird dann durch Aneinanderlagerung der Chromosomen zum Dispirem, aus dem sich zwei ruhende Kerne bilden. Den Vorgang bis zur Aequatorialplatte bezeichnet man als Prophase, die Aequatorialplatte selbst als Metaphase, die darauf folgenden Vorgänge als Anaphase. Auch die feineren, achromatischen Bestandteile der mitotischen Figur wurden in den Geschwulstzellen aufgefunden. Man studirte das Verhalten der Attractionssphären mit den Centrosomen, jener kleinen Gebilde, mit der sie umgebenden Strahlenfigur, in der allmälig eine so hervorragende Wichtigkeit für das Zellleben erkannt wurde, dass man sie bei der Teilung als den maassgebenden Factor betrachtet. Die achromatische Spindel wurde in fast allen Stadien beobachtet, auch die Verbindungsfäden in der Anaphase. Endlich wurde auch das Flemming'sche Zwischenkörperchen aufgefunden, das sich an der Grenze der noch eben zusammenhängenden

Tochterzellen befindet, und zuweilen liessen sich sogar die Attractionssphären mit den Centrosomen an ruhenden Zellen nachweisen. Damit war die vollkommenste Uebereinstimmung aller Vorgänge der Karyokinese in den Geschwulstzellen und den weit grösseren und deutlicheren Zellen der Pflanzen und niederen Tiere erwiesen.

Bei diesen Untersuchungen beobachtete man sehr bald auch einige abweichende Formen der Zellteilung, die man als pathologische oder Variationen auffasste, und eine Zeitlang geneigt war, für die Carcinome als characteristisch anzusehen. Das Studium dieser interessanten Verhältnisse hat eine solche Anhäufung der Litteratur producirt, dass deren Besprechung allein ein grösseres Buch füllen könnte. Es kann hier um so mehr darauf verzichtet werden, als das für die Frage der Geschwülste Wichtigste in meinen Zellstudien (48) gesammelt ist. Soweit hier noch das eine oder andere in Frage kommt, wird es besonders erwähnt werden.

Es ist notwendig, dass man bei der Betrachtung der Mitosen unterscheidet zwischen physiologischen und pathologischen Formen. Durch die zahlreichen vergleichenden und experimentellen Studien, die über diesen Gegenstand angestellt worden sind, ist es möglich, genau zu sagen, was eine pathologische Mitose sei, von einzelnen sogar wissen wir die Ursachen, wodurch sie zu Stande gekommen. Pathologische Mitosen entwickeln sich nur in kranken Zellen, in solchen, deren Structur zwar noch soweit erhalten ist, dass sie in den Fortpflanzungsprocess eintreten können, die aber durch Uebérernährung oder durch mangelhafte Ernährung diesen Process nicht in normaler Weise durchlaufen. Wir müssen annehmen, dass ein Teil der Geschwulstzellen sich durchaus in einem für sie physiologischen Zustande befinden, während der andere Teil durch unregelmässige Ernährung in Folge veränderter Blutzufuhr, durch Entzündungsprocesse, dadurch, dass die Zellen sich auf einem für sie ungünstigen Nährboden befinden und durch mancherlei andere Verhältnisse, die sich zum Teil unserer Beurtheilung entziehen in einen kranken Zustand übergeführt sind. Dieser kranke Zustand führt auch zur pathologischen Mitosenbildung. Das ist wichtig, diesen zuerst genau zu kennen, wenn man die physiologischen Mitosen der malignen Geschwülste studiren will. Wir werden sehen, dass gerade die Mitosen der physiologischen Zellen für die Carcinome und Sarcome von besonderer Bedeutung sind. Denn man muss von vornherein festhalten, dass keine der pathologischen Formen der Zellteilung für die malignen Geschwülste charakteristisch ist. Wiederholt sind solche pathologischen Mitosen aus malignen Tumoren beschrieben worden, haben sich aber später, wenn auch seltener, ebenfalls bei anderen Wucherungen gefunden.

Es hat sich als vorteilhaft erwiesen, die Mitosen einzutheilen in normal chromatische, hypochromatische und hyperchromatische, wobei der Chromatingehalt stets nach der Zahl der Chromosomen bei der Teilung und nicht nach der scheinbaren Masse des Chromatins im ruhenden Kern zu

beurteilen ist. Unter normalchromatischen wird man in normalen Geweben diejenigen verstehen, die eine solche Zahl von Chromosomen besitzen, wie sie diesem normalen Gewebe derselben Tierspecies zukommt. Hypochromatisch sind dann solche, die weniger, hyperchromatisch solche, die mehr Chromosomen enthalten. Die hyperchromatischen sind in malignen Tumoren die häufigeren und ich habe wiederholt Fälle von Carcinomen, seltener von Sarcomen beobachtet, wo eine so grosse Zahl solcher hyperchromatischen Mitosen vorhanden waren, dass in jedem Gesichtsfeld bei Oelimmersion eine oder mehrere zu sehen waren. Diese hyperchromatischen Mitosen kann man wieder in 2 Gruppen teilen, die eine verschiedene Bedeutung beanspruchen. Die erste bilden die zweiteiligen, die zweite die mehrteiligen Mitosen. Die zweiteiligen sind grosse Formen mit massenhaften, manchmal über 100 Chromosomen, deren Resultat wieder hyperchromatische Zellen sind, da die Tochterzellen genau soviel Chromosomen erhalten, wie die Mutterzelle besass. Bei den mehrteiligen dagegen findet eine Reduction der Chromosomen statt, so dass dadurch die Chromosomenzahl wieder auf ihre Norm zurückgeführt werden kann. Es ist interessant, dass es Hertwig (80) gelungen ist, Zellen durch Gifte in der Weise zu beeinflussen, dass die Teilung eine Zeitlang verhindert wurde. Wenn dann die Giftwirkung aufhörte, so hatte sich das Chromatin in solchen Zellen angehäuft und es entstanden nun pluripolare Mitosen, die sich auf einmal in 4, 8 oder mehr Teile teilten, so dass sich schliesslich die normale Zellzahl mit normaler Chromosomenzahl entwickelte. Es ist möglich, dass die hyperchromatischen Mitosen in malignen Geschwülsten in ähnlicher Weise zu Stande kommen. Man findet dort solche Mitosen mit 3, 4, 6, 8, 12, 20 und mehr Polen. In jedem Pol liegt ein Centrosom, von dem achromatische Strahlen ausgehen. Im Monasterstadium besteht ein solches Gewirr von Chromosomen, dass es nur in seltenen Fällen gelingt, die Zahl der Pole zu bestimmen.

In der Metakinese sind die Chromosomen zu sehr regelmässigen Figuren angeordnet, die den Axen gewisser Krystallformen entsprechen, dem Tetraeder, dem Oktaeder, dem Dodekaeder, dem Ikosaeder u. s. w. (81). — Jedoch können die Figuren, je nach der Form der Zelle, auch unregelmässig verschoben sein, zuweilen sogar ziemlich in einer Ebene liegen. Das sieht man am häufigsten bei der Dreiteilung, wo die chromatische Aequatorialplatte einen gleichmässigen dreistrahligen Stern bildet. Es ist durchaus nicht notwendig, dass solche Zellen, wie das Krompecher annimmt, immer abgeschnittene Reste von Zellen sind. Wenigstens kann man sich in manchen Fällen mit Sicherheit überzeugen, dass solche unregelmässigen Figuren vorhanden sind, ohne dass die Zelle durchschnitten war. Wenn über und unter der Zelle noch andere Zellschichten liegen, so kann sie unmöglich durchschnitten sein. Die Auffassung von Krompecher passt also gewiss für viele, aber nicht für alle unregelmässigen mitotischen Figuren.

Im Polyasterstadium tritt zu jedem Centrosom eine Sternfigur und ist mit ihm durch die achromatischen Fasern verbunden. Auch zwischen jedem Stern und jedem anderen verlaufen achromatische Fasern, so dass ein enges und doch geregeltes Fasernetz entsteht. Was nun aber die Zellteilung betrifft, so ist dieselbe in Tumoren bisher nur bis zur Vierteilung beobachtet worden, während bei einer Mehrteilung eine Zellteilung der Kernteilung in der Regel nicht mehr zu folgen scheint. Vielmehr bleibt es dann bei der Bildung polynucleärer Riesenzellen, die sich gerade in solchen Tumoren am häufigsten finden, die die meisten polypolaren Mitosen enthalten. Schon durch diesen mangelhaft physiologischen Abschluss allein documentiren sich diese Formen als pathologische.

Die hypochromatischen Formen zeichnen sich alle dadurch aus, dass

Fig. 34.



Pathol. Mitosen. Vergr. Zeiss apochr. Immers. 1,30. Okular 12, a Asymmetrische Mitose. b Hypochromatische Mitose. c und d Mitose mit versprengten, z. T. degenerierten Chromosomen. e und f Asymmetrische Mitosen.

sie auffällig wenig Chromosomen enthalten, zuweilen nur 6 oder 8. Auch giebt es solche mit einer ungeraden Zahl von Chromosomen, was bekanntlich an keiner normalen Tierzelle vorkommt. Denn die Zahl der Chromosomen wird bei dem Zusammentritt der Geschlechtszellen für das Individuum geregelt, und da die männliche Geschlechtszelle stets die gleiche Zahl von Chromosomen hat, wie die weibliche, so muss das Resultat stets eine gerade Zahl von Chromosomen sein. Gerade so, wie aus normal chromatischen Zellen durch Vermehrung des Chromatins hyperchromatische entstehen können, so kann dasselbe aus hypochromatischen vor sich gehen. Das geht daraus hervor, dass man Zellen mit hypochromatischen Polyastern findet. Der Ausgangspunkt einer solchen Zelle war also keine normal-

chromatische, sondern eine hypochromatische und sie wird auch wieder zu einer solchen reducirt. So kann man also auch bei den hypochromatischen Mitosen Zweiteilungen und Mehrteilungen unterscheiden. Jedoch ist dieser Unterschied mehr theoretisch als praktisch wichtig, denn an dem grössten Teil der hypochromatischen Formen sind so deutliche Spuren regressiver Metamorphose wahrnehmbar, dass wohl in den meisten Fällen eine Zellteilung überhaupt nicht erfolgt. Besonders gilt dies von denjenigen Formen, die eine ausserordentlich geringe Zahl von Chromosomen enthalten.

Die hypochromatischen Zellen (Fig. 34 b) kommen auf zwei Weisen zu Stande, einmal durch asymmetrische Zellteilung und zweitens durch Zugrundegehen einzelner Chromosomen. Unter asymmetrischen Mitosen (Fig. 23 a, e, f) versteht man solche, deren Tochtersterne nicht eine gleiche Zahl von Chromosomen haben. Die asymmetrische Zellteilung ist eine seltene Erscheinung. Ich habe sie bisher in keinem Carcinom vermisst, aber häufig doch erst nach langem Suchen gefunden. Niemals kommen asymmetrische Mitosen gehäuft vor und nur Neelsen (82) sah sie in einem Blasenkrebs etwas öfter. In Sarcomen sind sie nicht regelmässig zu finden. Als ich zuerst die asymmetrische Mitose beschrieb (83), hatte ich sie in Sarcomen noch gar nicht auffinden können und es ist von einigen Autoren so gedeutet worden, als wenn in den asymmetrischen Mitosen ein Specificum für Krebse beschrieben werden sollte, was mir niemals eingefallen ist. Es hat dann zuerst Vitalis Müller (84) in Sarcomen asymmetrische Mitosen gesehen und auch von anderen Forschern wurden solche in Sarcomen gefunden (85). Ich selbst habe sie gelegentlich auch in Sarcomen nachweisen können, aber doch nicht mit der Regelmässigkeit, wie in Carcinomen. Dagegen ist es mir bisher nicht gelungen, sie bei irgend einer anderen Affection aufzufinden und ich befinde mich darin noch in demselben Gegensatz zu Ströbe (85) und einigen Anderen, wie früher. Was speciell die Angaben Ströbe's (86) betrifft, so hat dieser die Cornea von Kaninchen in einen entzündlich regenerativen Zustand versetzt und beschreibt daraus eine Anzahl asymmetrischer Mitosen. Ich habe seine Versuche an 5 Kaninchen, also an 10 Augen nachgemacht, die in starker Regeneration befindliche Cornea in Serienschnitte zerlegt und genau durchgemustert, ohne auch nur eine einzige asymmetrische Mitose zu finden. Ausserdem sind von Yamagiva (87, 88 und 89) unter meiner Aufsicht dessen hunderte von Präparaten zur Regeneration und Entzündung angefertigt und von ihm und mir auf asymmetrische Mitosen untersucht worden, ohne auch nur eine einzige zu finden. Unzählige andere Präparate von Menschen habe ich inzwischen gesehen und aufs Genaueste studirt, ohne eine asymmetrische Mitose entdecken zu können. Endlich habe ich die Versuche von Galeotti (90) an Salamanderlarven z. T. nachgemacht, aber so, dass ich nicht gezwungen war, Schnittpräparate anzufertigen, sondern Flächenpräparate zu Gesicht bekam. Niemals fand ich eine asymmetrische Mitose und

ich halte die Formen, die der Letztere abbildet, für abgeschnittene Teile normaler Mitosen. Dahin gehören sicher seine Figuren 10 und 13, 4, 5 und 12, wahrscheinlich auch 2, 6, 16. Es gehört überhaupt schon ein besonderer Glücksfall dazu, eine Salamanderzelle im Schnittpräparat unversehrt zur Anschauung zu bringen. Selbst bei den kleinen menschlichen Zellen geschieht es bei grösseren Formen leicht, dass sie durchschnitten werden. Ich habe mir deshalb zur Untersuchung von Mitosen immer dickere Schnitte angewöhnt, so dass ich solche unter 10 μ gar nicht mehr dazu verwende. Bei dem Befund von asymmetrischen Mitosen ist die Gefahr, durchschnittene Exemplare zu sehen, für Ungeübte ziemlich gross. Man kann sich indessen leicht dagegen schützen, wenn man, wie ich das früher schon angab, nur solche Zellen zur Betrachtung wählt, die darüber und darunter noch Zellen erkennen lassen. Indem ich nur solche Zellen gelten liess, habe ich asymmetrische Mitosen stets in Carcinomen, zuweilen in Sarcomen, niemals anderswo gefunden. Trotzdem aber würde es mir nicht einfallen, auf Grund eines solchen Befundes allein die schwerwiegende Diagnose Krebs zu stellen, da man Täuschungen zu sehr ausgesetzt ist und die ganze Frage einstweilen noch mehr eine biologisch interessante, als praktisch entscheidende ist.

Die zweite Form, wie hypochromatische Zellen zu Stande kommen, besteht in dem Zugrundegehen einzelner Chromosomen. Man findet nicht selten von der Kernfigur losgelöst, aber immer noch im Zusammenhang mit der Spindel oder doch wenigstens im Theilungsraum einzelne Chromosomen von guter Färbbarkeit und von der Gestalt und Grösse der übrigen Chromosomen (Fig. 34 d). Solche „versprengte“ Chromosomen, wie sie genannt werden, haben keine besondere Bedeutung, sie treten später zur Kernfigur hinzu, so dass diese dann wieder vervollständigt ist. Weniger häufig findet man einzelne Chromosomen, die gänzlich aus dem Verbande der Kernfigur ausgeschieden sind, mit der Spindel nicht mehr in Beziehung stehen, sogar ganz ausserhalb des Teilungsraumes im Zellkörper liegen können. Diese Chromosomen zeigen stets Erscheinungen der Erkrankung. Ihre Form ist unregelmässig kugelig oder klumpig, auch nehmen sie zuweilen die Kernfarben schlechter an, als die übrigen Chromosomen und ihre Grenzen sind weniger scharf (Fig. 34 c). Das alles deutet auf einen Untergang dieser einzelnen Chromosomen, denn die übrige Kernfigur in derselben Zelle kann dabei ganz normal aussehen und lässt nur eine verminderte Zahl von Chromosomen erkennen. Hier hat man es entschieden mit einem pathologischen Process zu tun, und auch diese Formen sind mir bisher nur in Carcinomen und Sarcomen begegnet, nicht aber bei anderen Affectionen. Daraus geht hervor, dass auch die hypochromatischen Zellen überhaupt nur in Carcinomen und Sarcomen vorkommen und in der Tat sind dies die einzigen Orte, wo ich sie bisher mit Sicherheit gefunden habe. Doch gilt dasselbe von ihnen, was ich schon oben über die asymmetrischen

Mitosen sagte, nämlich dass sie zunächst nur ein biologisches Interesse beanspruchen und dass es noch nicht sichergestellt ist, ob sie für die malignen Geschwülste von besonderer Bedeutung sind.

Ausser diesen drei typischen Formen der Mitosen, den hypo-, normal- und hyperchromatischen, giebt es noch eine grosse Anzahl pathologischer Variationen, die sich mehr als zufällige Befunde darstellen und deren specialistische Beschreibung ohne besonderen Wert sein würde. Es soll hier nur erwähnt werden, dass die Centrosomen zuweilen unförmig gross sind, die Spindeln manchmal gebogen verlaufen, dass die Chromosomen sich als Kugeln oder biscuitförmige Körperchen darstellen können und nicht, wie normal, als Stäbchen. Auch kann die Zellteilung der Kernteilung verspätet folgen oder ganz ausbleiben, oder die Tochterzellen biegen von der Teilungsaxe ab, so dass man den einen Stern im Profil, den anderen von oben sieht. Ausserdem können sich alle die angeführten Erscheinungen in verschiedener Weise combiniren und so manchmal recht schwer zu deutende Bilder abgeben, so dass es nicht Wunder nimmt, dass Untersucher, die solche Dinge nicht eingehend studirt haben, diese pathologischen Formen für fremdartige Gebilde, Parasiten und dergleichen gehalten haben.

Weit wichtiger als die pathologischen Mitosen ist für die richtige Beurteilung der Geschwulstzellen die Kenntniss der physiologischen Mitosen. Da sich diese in jeder malignen Geschwulst anders verhalten, so ist es vollkommen unmöglich, einheitliche Angaben darüber zu machen.

Der springende Punkt liegt in zwei Momenten:

1. die physiologische Form der Mitosen für die vorliegende Geschwulst festzustellen und
2. dieselbe physiologische Form mit derjenigen des Muttergewebes zu vergleichen.

Das erste geschieht in der Weise, dass man möglichst viele Präparate durchmustert, die pathologischen Mitosen ausschaltet und sich die Form der übrigen an möglichst vielen Exemplaren einprägt. Das zweite setzt eine genaue Kenntniss der Mitosenformen in dem normalen menschlichen Gewebe voraus.

Meine Untersuchungen über Zellteilungsvorgänge (48, 91) haben zu dem Resultat geführt, dass die einzelnen Gewebsarten innerhalb des Schemas der Karyokinese charakteristische Verschiedenheiten erkennen lassen, von denen sie weder unter normalen Verhältnissen, noch bei entzündlichen, regenerativen und gewöhnlich hyperplastischen Vorgängen nachweisbar abweichen. D. h. es giebt für die Gewebsarten eine specifische Zellteilung. Dieselbe lässt sich deutlicher bei den grossen Zellen niederer Tiere erkennen (91), ist bei einiger Uebung auch beim Menschen zu unterscheiden, wenigstens kann man sich für einige Hauptgewebsarten z. B. Epidermis, Gefässendothelien, Lymphocyten, Darmepithelien u. s. w., leicht die nötige Uebung erwerben. Schwieriger ist es die Mitosenformen sehr

ähnlicher Zellformen von einander zu unterscheiden z. B. diejenigen der Haarwurzeln und der Talgfollikel, oder der verschiedenen Formen von Cylinderepithel oder endlich verschiedener Drüsenzellen. Erst eine längere Beschäftigung mit diesem schwierigen Gegenstand ermöglicht, auch bei diesen Zellen charakteristische Differenzen zu erkennen. Niemals kann man sich darauf verlassen, dass die einzelne mitotische Figur die charakteristischen Erscheinungen zeigt, vielmehr gewinnt man einen Einblick in diese erst nach Durchmusterung zahlreicher Figuren. Also muss man sich nicht vorstellen, dass man jedesmal aus einer einzelnen Mitose eine Diagnose auf die Art des Gewebes machen könne. Das kommt nur ausnahmsweise vor. Wenn man sich aber einmal von dem Charakter gewisser Mitosen überzeugt hat, so kann man weiter feststellen, dass eine Veränderung dieses Charakters unter keinerlei pathologischer Bedingung eintritt. Mit Ausnahme der einzelnen pathologischen Mitosen bleibt der Charakter derselben constant bei entzündlichen Wucherungen, Hyperplasien und Regenerationen. Ribbert (277) hat sich vorgestellt, dass Zellen sich während der Ruhepause so verändern könnten, dass sie danach eine andere Form der Mitose erkennen lassen. Einen Beweis für diese Hypothese, die er zu Gunsten gewisser Uebergangsbilder eingeführt hat, hat er jedoch nicht erbracht. Direct dagegen spricht, dass die Mitosen eines epidermoidal gewordenen Flimmerepithels denjenigen des ursprünglichen Epithels durchaus gleichen. Dabei besteht ja grade der Vorteil, dass die Zellen bei der Teilung sich der Kugelform nähern und dabei unabhängig sind von der Variation, die sie als Flimmerzelle oder als verhornende Zelle erleiden.

Für viele Fälle hat die Unterscheidung sehr ähnlicher Mitosen praktisch einen sehr geringen Wert. So ist es z. B. schwierig, die Mitosen des Pankreas von denen anderer Speicheldrüsen zu unterscheiden. Da man aber niemals im Zweifel sein wird, ob ein Krebs vom Pankreas oder einer anderen Speicheldrüse ausgeht, so weiss man immer, mit welcher Mitosenform der Vergleich im Falle einer Krebsentwickelung anzustellen ist.

Daraus nun, dass der Charakter der Mitosen ein absolut constanter ist und sich selbst unter den gewöhnlichen pathologischen Bedingungen nicht ändert, ist notwendig der Schluss zu ziehen, dass wenn man in einem Gewebe zwei oder mehr Formen der Mitose beobachtet, unabhängig von pathologischen Zuständen und zufälligen Störungen, dieses Gewebe aus zwei oder mehr Zellarten zusammengesetzt sein muss, und weiter, dass wenn an einem Gewebe die Formen der Mitosen sich durchweg verändern, die Zellen ihren Charakter verändert haben müssen. D. h. es muss aus einer Zellart eine andere entstanden sein.

Eine solche Veränderung des Mitosencharakters finden wir nun lediglich in bösartigen Geschwülsten und bei keinerlei anderen entzündlicher, regenerativen oder hyperplastischen Wucherungen. Jedoch macht auch hier die Natur keinen Sprung. Es entstehen nicht ohne weiteres z. B.

in allen Carcinomen ganz andere Mitosenformen, als in dem Muttergewebe. Sondern gerade so, wie sich die Geschwülste in ihrer Gesammtstructur manchmal nur wenig von dem Muttergewebe unterscheiden, so weichen in solchen auch die Mitosen nur wenig von denen des Muttergewebes ab. Man findet also in Cancroiden, wie sie durch die Fig. 3 repräsentirt sind, die nur wenig in ihrer Structur von der normalen oder hypertrophischen Epidermis abweichen, Mitosen, die denen der normalen Epidermis auserordentlich gleichen, so weit, dass, bei der Feinheit der Objecte, solche Unterschiede überhaupt nicht mehr gemacht werden können, da sie in die Grenzen der Fehlerquellen hineinfallen. Indessen wird man auch hier um so weiter kommen, je mehr Uebung man sich in der Betrachtung dieser Dinge angewöhnt hat. Ebenso wird man in Adenomen der Schleimhäute, z. B. des Magens, des Darms, der Trachea, ferner der Mamma u. A. nur schwer Abweichungen der Mitosen von den normalen dieser Organe auffinden. Diese Unterschiede werden jedoch immer grösser, je weiter sich die Tumoren in ihrer Struktur von dem Muttergewebe unterscheiden. Aber die Mitosen werden auch unter sich verschieden, so dass man in Tumoren mit starker Abweichung von dem Muttergewebe in Verlegenheit geraten kann, wenn man angeben soll, welches nun eigentlich der Charakter ihrer Mitosen ist und wie sie sich von denen des Muttergewebes unterscheiden. Ich glaube nicht, dass jemand im Stande wäre, für die Mitosen eines Medullarkrebses z. B. einen einheitlichen Charakter herauszufinden. Das Charakteristische solcher Tumoren mit starker Abweichung der Structur ist eben das, dass ihre Mitosen keinen einheitlichen Charakter mehr erkennen lassen und sich scheinbar ganz willkürlich bald so, bald anders darstellen. Aus diesen durch lange Beobachtungsreihen gewonnenen Tatsachen ist nun der Schluss zulässig, dass, wenn man in einem Tumor Mitosen findet, die durchweg (abgesehen von den pathologischen Formen) von denen des Muttergewebes abweichen, es sich nicht um eine gewöhnliche entzündliche, regenerative oder hyperplastische Wucherung handeln kann. Je mehr die Mitosen abweichen, um so sicherer wird dieser Schluss, und je mehr sie unter einander differiren, um so sicherer haben wir es mit einer malignen Neubildung zu tun. Nicht zulässig aber ist der umgekehrte Schluss, nämlich, dass, wenn man nicht im Stande ist, die Mitosen einer Geschwulst von denen des Muttergewebes zu unterscheiden, es sich um eine gutartige Geschwulst handeln muss. Dazu ist unsere Kenntnis der menschlichen Mitosen noch nicht ausreichend, wird es auch wohl bei der Kleinheit der Objecte noch lange nicht werden. Es hat also, und das ist wichtig zu wissen, nur der positive Befund einen Wert, der negative kann ganz ohne Bedeutung für die Diagnose sein, denn wir können nicht unterscheiden, ob ein Unterschied wirklich nicht existirt, oder ob wir ihn nur nicht erkennen.

Die Veränderungen, die die Mitosen zeigen, erstrecken sich auf alle ihre Bestandteile entweder einzeln oder in Summa. Die Chromosomen

können ihre Zahl ändern, so dass durchweg mehr vorhanden sind. Sie können in ihrer Form abweichen, so dass sie aus feinen kaum sichtbaren Pünktchen zu grossen, zuweilen deutlich bisquitförmigen Gebilden werden. Ist die Spindel der normalen Mutterzellen flach und stumpf, so kann sie in den Geschwulstzellen lang und spitzig werden. War an den Mutterzellen ein deutlicher, scharf begrenzter Teilungsraum vorhanden, wie bei den Epidermiszellen, so kann dieser verschwinden oder unscharf begrenzt sein. Die Dauer im Ablauf der einzelnen Phasen verändert sich oft sehr bedeutend. Dieselbe ist bekanntlich stets durch diejenige Form zu bestimmen, die sich am häufigsten findet. Wenn in einer Gewebsart z. B. der Monaster am häufigsten vorkommt, so kann man daraus schliessen, dass dieser die längste Zeit zu seinem Ablauf bedarf. Die Zeit der Zellteilung ist in Geschwülsten besonders häufig verfrüht, so dass dieselbe schon eintritt, wenn der Kern noch im Diasterstadium sich befindet. Sehr deutlich sind die Abweichungen an denjenigen Zellen, die normaler Weise eine Bipolarität erkennen lassen z. B. die Cylinderepithelien der Schleimhäute. Bei diesen liegt der ruhende Kern an der Basis. Fängt er an sich zu teilen, so rückt er in die distale Zone der Zelle. Das ist so charakteristisch, dass man die Mitosen an solchen Epithelien schon bei schwacher Vergrösserung herausfindet. Diese Eigenschaft geht in bösartigen Tumoren verloren. Schon in solchen Fällen, wo die Zellen noch deutlich bipolar sind, z. B. in den Adenocarcinomen des Darms, fehlt das regelmässige Heraufrücken des Kerns in das distale Ende der Zelle. Dagegen spielt die Teilungsaxe hierbei keine Rolle, wie dies von Amann jr. (92) irrtümlich angegeben wird. Dieser hat die Behauptung aufgestellt, dass in einschichtigen Epithelien die Teilungsaxe parallel zur Oberfläche stehe und dass die Querstellung zur Oberfläche darauf deute, dass die Epithelien mehrschichtig werden, wie das bei der Carcinombildung zu geschehen pflegt. Die Teilungsaxe ist aber in solchen Epithelien gar nicht constant gestellt sondern kann alle möglichen Richtungen einschlagen und schliesslich doch das Einreihen der jungen Zellen in den epithelialen Verband durch eine Drehung der Axe zur Folge haben, wie man an Darmepithelien, den Uterusrecessus, den Ausführungsgängen der Magendrüse und an vielen anderen Stellen sehen kann. Wie Amann zu seiner Anschauung gekommen ist, ist ganz unverständlich, da es so leicht ist, sich vom Gegenteil zu überzeugen. Dagegen ist eine Erscheinung für die Zellen maligner Tumoren überaus characteristisch. Ich habe schon früher darauf hingewiesen (48), dass die Zellen bei der Teilung die Neigung erkennen lassen, eine Kugelform zu bilden. Bei den wenigsten Zellen von hoher morphologischer Differenzirung wird indessen die Kugelform wirklich erreicht. So geschieht das nie bei den Bindegewebszellen, bei den Cylinderepithelien des Darms und vielen anderen. In den malignen Geschwülsten mit starker Abweichung vom Muttergewebe sehen wir jedoch die Kugelform während

der Teilung fast immer aufs Deutlichste ausgesprochen. Diese Zellen liegen zur Zeit der Teilung fast immer gänzlich von ihrer Umgebung losgelöst frei im Gewebe. Je stärker die Abweichung der Geschwulststruktur vom Muttergewebe ausgebildet ist, desto mehr zeigt ja schon die ruhende Zelle eine kugelartige Gestalt, die dann bei der Teilung um so vollständiger erreicht werden kann.

Während man früher annahm, dass alle Gewebe des menschlichen Körpers einer permanenten Umordnung unterliegen, indem durch die Funktion Zellen zu Grunde gingen und durch neue ersetzt würden, so dass man sich vorstellte, nach einer gewissen Zeit bestehe der Körper aus ganz neuen Zellen, hat man sich gerade jetzt, durch das Studium der Mitosen, davon überzeugt, dass diese Anschauung unrichtig war. Nur verhältnismässig wenige Zellen besitzen eine permanente Regeneration, nämlich die Zellen der Epidermis, Haarbälge, Talgfollikel, der Schleimhäute, der Drüsenausführungsgänge und der Lymphdrüsen. Wie ich gezeigt habe (48) sind das alles Zellen, die in einer directen Beziehung zur Aussenwelt stehen und dadurch einer unmittelbaren mechanischen Abnutzung unterliegen. Bei allen Zellen ist dies ohne Weiteres klar; nur bei den Lymphdrüsen muss man daran denken, dass Lymphocyten fortwährend durch die Schleimhäute und die äussere Epidermis nach Aussen wandern, zu Grunde gehen und dadurch ein Defect im Körper entsteht, der eine permanente Regeneration erheischt. Mit der Teilungsfähigkeit der Zellen hat das nichts zu tun, denn auch andere Körperzellen fangen an sich zu teilen, wenn sie durch pathologische Processe in einen solchen Zustand versetzt werden, dass ein directer Verbrauch entsteht. Auch bei denjenigen Geweben, die eine permanente sogenannte physiologische Regeneration zeigen, besteht ein für die Zellen pathologischer Process, wie ich besonders für die Epidermis nachgewiesen habe (93).

An diesen Geweben nun mit permanenter Regeneration liegen die Mitosen an bestimmten Stellen, die von Flemming (94) als Keimschichten und Keimcentren bezeichnet werden. In der Epidermis sind es die untersten Schichten, in denen allein Mitosen vorkommen, diejenigen, die dem Bindegewebe am nächsten liegen. In den Lymphdrüsen finden sich die Mitosen in den seit langem von His (95) beschriebenen Follikeln. Im Dickdarm liegen die Teilungsfiguren in den Lieberkühn'schen Krypten, vorzugsweise im Fundus derselben. Bei mehrschichtigen Schleimhäuten liegen die Mitosen wie bei der Epidermis in den untersten Zellschichten.

Unter den verschiedensten pathologischen Bedingungen werden diese Keimschichten und Centren verschoben und verwischt. Eine gewöhnliche Dermatitis, ein Ekzem und dergleichen genügt schon, Mitosen in den höheren Epidermisschichten auftreten zu lassen. Die verschiedensten Formen der Entzündung und Wucherung bewirken, dass in den Lymphdrüsen die Kernteilungsfiguren sich über das ganze Organ verteilen, so dass z. B. bei

der Leukämie, oder auch bei Typhus und septischen Processen von Keimcentren meist nichts mehr zu sehen ist.

Die Anordnung der Mitosen in malignen Geschwülsten ist sehr verschieden. Fast immer liegen dieselben gruppenweise, so dass herdweise auftretende Wucherungsreize angenommen werden müssen. In der Regel findet man die meisten Figuren an der Peripherie der Geschwulst, als Zeichen, dass sie dort am meisten wächst. Jedoch auch im Innern der Tumoren findet man Mitosen. Das Wachstum geschieht nicht nur durch Apposition, sondern auch von innen heraus.

Am meisten interessirt es natürlich zu wissen, wie sich die Keimschichten verhalten, und da sehen wir denn, das dies durchaus nicht constant ist. Auch hier stehen die Verhältnisse wieder in naher Beziehung zu der groben Structur der Tumoren. Je genauer diese das physiologische Gewebe imitiren um so mehr verhalten sich auch die Keimschichten wie im normalen Zustand. Verbreitert sind sie stets, was schon die entzündlichen Zustände in den Geschwülsten bedingen. Je stärker anaplastisch aber die Geschwulst ist, um so mehr verschwinden die Keimschichten. In Cancroiden kann man das am besten verfolgen. Es zeigen sich da in einzelnen Formen ganz deutliche Keimschichten, in anderen aber treten die Mitosen durchaus regellos auf, manchmal an einzelnen Zellen, die schon von degenerirten Zellen ganz umgeben sind.

Der Befund an Mitosen ist für die Beurteilung der Wachstumsart einer Geschwulst von grosser Bedeutung. Ausser dass die Stelle, an der gerade das Wachstum in Thätigkeit ist, sich durch eine grössere Zahl von Mitosen auszeichnet, kann man auch ziemlich sichere Schlüsse aus der Anwesenheit der Mitosen auf die Schnelligkeit der Zellvermehrung machen. Von besonderem Interesse ist ein recht häufiger Befund, nämlich, dass man Mitosen in Geschwulstthromben findet, die erst ganz kürzlich entstanden sind. Die angefüllten Gefässe sind noch ganz intact. Der Thrombus enthält noch keinerlei Stroma, sondern besteht lediglich aus lose zusammenliegenden Zellen und in einzelnen oder vielen derselben findet man Kernteilungsfiguren. Das beweist, dass diese Geschwulstzellen ihre Wachstumstendenz mitbringen und nicht erst am Orte der Metastase erhalten.

Capitel IV.

Die degenerativen Vorgänge im Parenchym der bösartigen Geschwülste.

Die degenerativen Vorgänge im Parenchym der malignen Tumoren haben schon die Aufmerksamkeit der Forscher auf sich gelenkt, als man von Zellen in den Tumoren noch nichts wusste. Soweit die Veränderungen makroskopisch oder bei schwacher Vergrösserung sichtbar waren, sind sie auch in jener Zeit schon ganz gut beschrieben worden. Ueber das Auftreten einer gelatinösen oder schleimigen Substanz war man schon frühzeitig unterrichtet und auch das Vorhandensein von fettigen Massen in der Krebsmilch war eine bekannte Thatsache. Später mit der Benutzung stärkerer Mikroskope und unter dem Einfluss der Zellenlehre wurden eine ganze Reihe von Veränderungen beschrieben, die vorzugsweise in das Gebiet der fettigen Degeneration, der käsigen und colloiden Umwandlung gehören. Bei Lebert (8, 97) und Rokitansky (96) findet man besonders dieser drei Processe Eerwähnung getan, während Johannes Müller (5) die Veränderung auch der einzelnen Zellen genauer studirte. All den Veränderungen mass man im wesentlichen eine andere Bedeutung zu, als heutzutage. Die fettige Degeneration galt als ein Zeichen der Entzündung. Die käsige Umwandlung betrachtete man als eine „Tuberculisation“, seit Laënnec (11) in dem Käse das histologische Specificum für die Tuberculose gefunden zu haben behauptete. Die colloide Veränderung galt endlich als eine besondere Art des Krebses und nicht als eine Form der regressiven Metamorphose. Virchow (16), der die drei genannten Zustände genauer studirte und ihnen die richtige Stellung anwies, hat auch die Veränderung der einzelnen Zellen und eine Anzahl von Zelleinschlüssen beschrieben (98), von denen besonders die sogenannten Physaliden nachher berühmt geworden sind.

Erst in jüngster Zeit hat man angefangen, sich mit diesen Dingen systematisch zu beschäftigen und zwar nicht der Sache selbst wegen, sondern auf einem eigentümlichen Umwege der Gedankenfolge. Es waren nämlich eine Menge der durch die regressiven Processe entstandenen Zellformen und Teile von vielen Autoren für Parasiten ausgegeben worden und um nun

zu erweisen, dass es sich hier nicht um Parasiten, sondern um degenerative Zustände der Zellen handelte, wurden diese Dinge ausführlichen Untersuchungen unterworfen. So entstand über diesen Gegenstand eine sehr grosse Litteratur, in der die Ansichten für und wider zum Ausdruck kamen. Auf diese hier näher einzugehen scheint mir nicht von Nutzen, da sie eine recht traurige Seite unserer Wissenschaft enthüllt, indem in ihr der Nachweis geliefert wird, wie Voreingenommenheit und Mode die Situation vollkommen beherrschen und selbst sonst zuverlässige Forscher irre leiten können (99). Diese Dinge gehören jetzt schon glücklicherweise der Geschichte an. Doch haben schliesslich, wie alle Forschungen, auch diese auf einem engen Gebiet ihr Gutes gehabt, indem sie die Kenntnis der regressiven Veränderungen der Zelle gefördert haben. Wer sich besonders für die Frage interessirt, findet eine sehr ausführliche Litteraturzusammenstellung bei Giuseppe Pianese (100).

Wenn wir nun auf die regessiven Veränderungen selbst eingehen, so ist als die verbreitetste in allen Geschwülsten die Fettmetamorphose zu nennen. Sie beginnt, wie bei demselben Process in Leber, Nieren und anderwärts, mit dem Auftreten einzelner Fetttröpfchen in dem Cytoplasma, die sich vermehren, ohne zu confluiren, auf Kosten der Zell- und Kernsubstanz. Dabei geht nicht nur der Zellkörper, sondern auch der Kern zu Grunde. An den gehärteten Präparaten findet man immer ganze Strecken, die von Kerntrümmern durchsetzt sind, und hier finden sich bei frischer Untersuchung die Zellen in Fettmetamorphose, die Fettkörnchenkugeln und der fettige Detritus.

Die Fettmetamorphose ist gewöhnlich in Carcinomen ausgedehnter, als in Sarcomen, doch reicht sie bei beiden nicht heran an die kolossalen fettigen Zerstörungen der spätsyphilitischen Tumoren, der sogenannten syphilitischen Sarcome, die oft ganz und gar in Fettmetamorphose übergegangen sind, so dass sich nicht eine einzige erhaltene Zelle in ihnen findet.

In den malignen Tumoren ist das Fett aus den ältesten Partien gewöhnlich schon geschwunden. Das Parenchym ist dort zu Grunde gegangen, der fettige Detritus resorbirt und das Stroma narbig geschrumpft. Dadurch entsteht die so häufig beobachtete Nabelung der Geschwülste, die sich ausser bei Sarcomen und Carcinomen auch an Gummiknoten findet, die dann makroskopisch malignen Tumoren täuschend ähnlich sehen. Diese geschrumpften Partieen hat Rokitansky (96) für die jüngsten des Krebses gehalten, indem er sich vorstellte, dass zwischen die bindegewebigen Massen die Parenchymzellen abgeschieden würden. Virchow (16) hat dann den richtigen Tatbestand festgestellt, nicht ohne die heftigste Opposition von Seiten Rokitansky's.

Die jüngsten Teile der Tumoren enthalten wenig Fett, doch kann dasselbe in den Zellen schon sehr kurze Zeit nach ihrer Teilung auftreten.

Ich habe sogar wiederholt Zellen mit Kernteilungsfiguren in Carcinomen gesehen, in deren Cytoplasma einige Fetttröpfchen vorhanden waren.

In denjenigen Stellen, die ein mittleres Alter haben, sieht man also das meiste Fett und dasselbe ist schon für die makroskopische Betrachtung in der Regel sehr deutlich und seine Grenzen beschreiben auf dem Querschnitt einer solchen Geschwulst unregelmässig gezackte scharfe Linien.

Ebenso wie die Fettmetamorphose bietet auch die Verkäsung nichts den malignen Geschwülsten eigentümliches und ist morphologisch von gleicher Beschaffenheit, wie die käsigen Producte der Tuberkulose und der

Fig. 35.



Lymphdrüsenmetastase eines Mammakrebses. Vergr. Zeiss 16,0. Okular 4. Partielle Nekrose.

Syphilis, nur vielleicht etwas fettreicher als der Käse der Tuberkulose. Die Verkäsung findet man am besten ausgeprägt in compacten Carcinomen besonders der Leber, doch gelegentlich auch in anderen Tumoren und an anderen Stellen. Es können sogar kleinere Carcinommetastasen vollständig verkäsen. So stellt die Fig. 35 einen Schnitt durch eine krebsig infiltrirte Lymphdrüse der Axillargegend bei primärem Mammacarcinom dar. Sämtliche Metastasen im Innern derselben sind durch Verkäsung zu Grunde gegangen, und nur am unteren Rande befinden sich noch einige erhaltene Carcinomzellen.

Die Verkäsung greift immer, wie auch bei der käsigen Hepatisation der Lungen, auf das Stroma mit über, so dass von der Structur der

Tumoren gar nichts übrig bleibt. Bei der schweren Resorption des Käses ist die narbige Schrumpfung solcher Tumoren weit geringer, als bei der Fettmetamorphose.

Was man früher unter colloider Metamorphose verstand, ist späterhin in eine ganze Reihe von Begriffen aufgelöst worden, jedoch sind unsere Kenntnisse über die chemische Structur der entstehenden Substanzen sehr gering. Schon der Umstand, dass man bald von colloider, bald von gelatinöser, bald von hyaliner Degeneration spricht, deutet darauf hin, dass in Bezug auf das Wesen dieser Substanz wenig Genaues bekannt ist, da die Namen nach äusserlichen Eigenschaften gewählt werden. In Wirklichkeit sind wir darin heute nicht viel weiter, als zur Zeit von Johannes Müller, als man die Tumoren noch kochte und extrahirte, um ihre Zusammensetzung zu erkennen. Nur einzelne Substanzen hat man genauer kennen gelernt und von den übrigen abgetrennt. Dahin gehört zunächst das Mucin, der eigentliche Schleim, der mit Essigsäure fädige Gerinnungen giebt und sich mit Hämatoxylin blau färbt. Die schleimige Erweichung in Tumoren ist eine ziemlich häufige Erscheinung, ebenso wie die schleimige Absonderung und Metamorphose einzelner Zellen. Ausser dem Mucin ist noch das Glykogen in den Parenchymzellen als chemisch charakteristische Substanz zu erwähnen, während die amyloide Substanz, die sich auch zuweilen findet, allein dem Stroma angehört. Alle übrigen Formen der Entartung, das Colloid, das Hyalin, die gelatinöse Substanz sind in ihrem chemischen und tinctoriellen Verhalten sehr verschieden. Bald färben sie sich mehr mit sauren, bald mit alkalischen Farben. Zuweilen gelingt es überhaupt nicht, sie zu färben. Es hängt das nicht sowohl von ihrer Zusammensetzung, als vielmehr von ihrer Dichtigkeit ab (101, 102), wie ja auch die Amyloidreaction nicht eine chemische Reaction, sondern eine Imprägnation ist, die durch die Dichtigkeit des Materials besonders wirkt (103).

Diese Formen der Metamorphose kommen an einzelnen Zellen vor, oder ergreifen grössere Abschnitte, wobei dann ein ausgedehnter Zerfall eintritt. Während das erstere in allen möglichen Tumoren vorkommt, findet sich die centrale hyaline Erweichung vorzugsweise bei Sarcomen und Gliomen. Dadurch entstehen oft cystische Bildungen, mit Flüssigkeiten gefüllt, die nicht immer leicht von Kystomen, oder im Gehirn von Erweichungscysten zu unterscheiden sind.

Interessant ist es, diese Processe an den einzelnen Zellen zu verfolgen. Entweder kann die ganze Zelle hyalin oder colloid entarten, oder die betreffende Substanz tritt in der Form einzelner Tropfen in den Zellen auf. Der erstere Process ist stets mit einem Kernzerfall combinirt, der in typischer Weise unter dem Bilde der Karyorrhexis mit nachfolgender Chromatolyse verläuft. An gefärbten Objecten sieht man das am deutlichsten. Das Chromatin verklumpt und zerfällt in einzelne Bröckel und Tropfen. In der ersten Zeit sind diese so angeordnet, dass man die Form des Kerns

noch erkennen kann, wobei das Chromatin mit Vorliebe an die Peripherie des Kerns gelagert ist. Später verschwindet der Contur des Kerns und das Chromatin löst sich allmälig auf. Gleichzeitig wird der Zellleib, wenn sich nicht Fettropfen in ihm anhäufen, homogen und nimmt eine glatte, hyaline Beschaffenheit an. Er färbt sich stärker mit sauern Anilinfarben, wodurch die so veränderten Zellen schon mit schwacher Vergrösserung sichtbar sind. Nicht selten wird der Zellleib stark reducirt, so dass kleine rundliche Gebilde übrig bleiben mit einem Chromatinrest im Centrum. Vielfach entstehen schliesslich homogene Kugeln ohne Chromatin, die dann nur noch als Zellderivate zu erkennen sind, wenn man die verschiedenen Entwickelungsstufen berücksichtigt. In Fig. 36 sind mehrere solche Formen wiedergegeben. Unten links liegen zwei Zellen mit gleichzeitiger Fettmetamorphose. Das Fett ist durch die Fixirung extrahirt, so dass diese Zellen eine granulirte Beschaffenheit haben. Man wird die verschiedenen Formen

Fig. 36.



Verschiedene Formen der Chromatolyse. Vergr. Zeiss Immersion 1,30. Okular 4.

der Chromatolyse, der Oxychromasie und der Pyknose leicht wiedererkennen (104, 105).

In anderer Weise stellen sich die hyalinen Gebilde dar, die als Tropfen in der Zelle auftreten. Sie finden sich entweder im Kern oder im Protoplasma. Die ungewöhnlich grosse Form der Kernkörperchen kann schon als ein solches hyalines Gebilde imponiren (Fig. 37 a). Schon Lebert kannte die Grösse der Nucleoli. Aber nicht nur diese tritt hervor, sondern auch eine Farbendifferenz gegenüber normalen Kernkörperchen. Während in normalen Zellen das gefärbte Kernkörperchen eine Nuance von Chromatin darstellt, zeigt sich das vergrösserte Kernkörperchen häufig als eine Nuance vom Protoplasma. Wenn man also den Kern blau und das Protoplasma rot färbt, so wird in gewöhnlichen Zellen das Kernkörperchen blauviolet, in den Zellen der Tumoren (und auch bei sonstigen Processen, wo sich der Nucleolus vergrössert) dagegen etwas dunkler rot, als der Zellkörper. Diese Farbenbestimmungen sind natürlich nicht ganz genaue und sie sind auch

je nach dem Zustand des Nucleolus nicht constant. Auch giebt es Methoden, mit denen man die Nucleoli unter allen Umständen in verschiedener Weise isolirt färben kann. Diese zeigen weniger deutlich, als die gewöhnlichen Färbemethoden, dass der vergrösserte Nucleolus der Tumoren sich in seinen Tinctionsverhältnissen ändert. Wahrscheinlich beruht das nicht auf einer chemischen Veränderung seiner Substanz, sondern auf einer Aenderung seiner Dichtigkeit.

Es können sich aber im Kern auch neben dem Nucleolus hyaline Tropfen bilden, so dass der Kern durch diese mehr oder weniger aufgebläht wird (Fig. 37 b). Solche hyaline Tropfen verhalten sich je nach ihrem Wassergehalt verschieden. Je weniger Wasser sie enthalten, um so mehr färben sie sich mit sauern Anilinfarben. Enthalten sie viel Wasser, so färben sie sich gar nicht, dazwischen giebt es alle Uebergänge. Wenn

Fig. 37.



Zelleinschlüsse. Vergr. Zeiss Immers. 1,30. Okular 4. a Vergrössertes Kernkörperchen. b Hyaliner Tropfen im Kern. c—g Hyaline Zelleinschlüsse neben dem Kern. h Hyalines Körperchen neben einer Kernteilungsfigur.

bei den Fixirungsmethoden das Wasser extrahirt wird, so bleibt der Rest hyaliner Substanz zuweilen als rundlicher oder unförmlicher Körper in der weiteren Höhle liegen, so dass man solche Gebilde oft mit einem helleren Hof umgeben findet. Dieselben Eigenschaften zeigen die hyalinen Körper, die sich im Protaplasma neben den Kernen finden (Fig. 37 c—h). Der Kern kann dabei ganz intact bleiben, ja er kann sogar in Teilung übergehen (Fig. 37 h). Wird aber der hyaline Körper grösser, so wird der Kern an die Wand gedrückt (Fig. 37 e) und kann schliesslich nur noch als schmale Scheibe sichtbar sein. Auch hier variirt der Wassergehalt der Substanzen stark und es können ganz hydropische Bläschen in der Zelle entstehen, die Virchow'schen Physaliden (98). Auch in diesen findet man nach Härtung und Färbung kleine, mit Eosin färbbare Körper, deren Grösse von der Masse an fester Substanz abhängt.

Diese beiden beschriebenen Formen der hyalinen Zelldegeneration stehen sich insofern einander gegenüber, dass die eine die ganze Zelle diffus ergreift und mit frühzeitigem Zugrundegehen des Kerns verbunden ist, während die zweite von vorne herein als scharf abgesetzter Tropfen, als Zelleinschluss auftritt und häufig den Eindruck eines der Zelle fremdartigen Gebildes macht.

Einen gewissen Uebergang zwischen diesen beiden Formen findet man häufig in Cancroiden und sonstigen Tumoren, die von verhornenden Zellen ihren Ursprung nehmen. Schon in Cap. III war von der pathologischen Verhornung in Cancroiden die Rede. Die Vorgänge, die sich hier ausbilden, bestehen sehr häufig, im Gegensatz zur normalen Verhornung, darin, dass nicht die ganze Zelle dieser regressiven Metamorphose verfällt, sondern nur ein Teil derselben. Man kann nun in solchen Fällen aufs deutlichste verfolgen, dass der Process zuerst an einer Stelle beginnt, aber nicht, wie bei den hyalinen Tropfen, mit der Bildung eines scharf begrenzten Körpers, sondern ohne scharfe Grenze in normales Protoplasma übergehend. Das Centrum einer solchen Stelle erscheint dunkler, als das übrige Protoplasma und die fein granulirte und fädige Structur der Zellsubstanz geht in ihm verloren. Wächst nun diese Verdichtung in der Zelle, so kann sie unter Zugrundegehen des Kerns die ganze Zelle ergreifen, sie kann aber auch sich sequestriren, d. h. eine scharfe Grenze bekommen, den Kern an die Wand drücken und so eine morphologische Aehnlichkeit mit den hyalinen Tropfen darbieten. Auf diese Weise kommen eine ganze Reihe eigentümlicher Zelleinschlüsse zustande, die sich in Cancroiden der äusseren Haut, der Mundschleimhaut, des Oesophagus, der Harnblase etc. recht häufig finden. In derselben Weise entstehen auch die sogenannten Molluskumkörperchen im Molluskum contagiosum, die von manchen Autoren trotz des genauen Nachweises ihrer Genese (99, 106, 107) immer noch als Parasiten aufgefasst werden (108—110).

Von hyalinen Abscheidungen in den Zellen kommen auch zuweilen solche vor, die dem Amyloid in ihrer Reaction nahe stehen. Sie geben mit Anilinfarben eine ziemlich charakteristische Reaction und färben sich z. B. mit Gentianaviolet rot. Doch entbehren sie der Reaction mit Jod-Schwefelsäure und unterscheiden sich dadurch von dem echten Amyloid. Auch stehen sie in keiner Beziehung zu dem Vorkommen solcher echten Amyloide in dem Stroma von Geschwülsten und bilden weder ein Vorstadium derselben, noch treffen sie besonders häufig mit diesen in ein und derselben Geschwulst zusammen. Ihre chemische Zusammensetzung ist unbekannt, doch unterliegt es wohl keinem Zweifel, dass sie eine Modification von Eiweiss darstellen, wie ja auch die echte amyloide Substanz eine solche ist.

Für die frische Betrachtung diesen hyalinen Gebilden nicht unähnlich sind Glycogentropfen, die in den Zellen vieler malignen Geschwülste vor-

kommen. Auch diese sind nicht ganz einheitlich zusammengesetzt, indem das Glycogen bald in Wasser leicht löslich, bald aber langsam oder sogar schwer löslich ist. Auch in mehr diffuser Weise ist es in den Zellen gelagert. In allen Fällen ist es bei frischer Untersuchung morphologisch unter den vielen ähnlichen Zelleinschlüssen nicht sicher zu erkennen. Es gelingt aber leicht, es chemisch nachzuweisen, sowohl dadurch, dass man die ganze Masse nach Einwirkung von Speichel auf Zucker untersucht, als auch durch mikrochemische Reactionen. Für diese sind eine ganze Reihe von Methoden angegeben worden, von denen die einfachste mit Jodgummi wohl auch die sichersten Resultate giebt (118). Wegen der leicht löslichen Form des Glycogens ist es wichtig, dass man möglichst schnell nach dem Tode untersucht, oder das Wasser durch absoluten Alkohol möglichst schnell extrahirt. Setzt man dann den Schnitten Jod zu, so färben sich die Glycogentropfen rot. Glycogen wurde bisher gefunden (111—117, 139) in einzelnen Carcinomen, in verschiedenen endothelialen und sarcomatösen Tumoren der Musculatur, in Hodengeschwülsten, in einem Rhabdomyom, endlich in Nierentumoren, die sowohl von der Nebenniere abstammen, als auch in solchen, die nichts mit der Nebenniere oder versprengten Stücken derselben zu thun haben. Aus diesem wiederholten Befund von Glycogen in allen möglichen Tumoren ergiebt sich, dass man aus der Anwesenheit desselben in Nierentumoren nicht, wie Lubarsch (41) das angiebt, deren Herkunft von versprengten Nebennierenteilen erschliessen kann.

Von allen den homogenen Gebilden, die sich als Tropfen oder festere Körper in den Zellen der Geschwülste finden, ist also allein das Fett, das Mucin und das Glycogen chemisch genauer zu bestimmen, alle übrigen, mag man sie nun hyalin, colloid oder gelatinös nennen, sind als Modificationen der Eisweisskörper aufzufassen. Einige, nämlich diejenigen in Cancroiden, stehen vielleicht dem Keratin nahe.

Es war schon oben von der Karyorhexis und der Chromatolyse die Rede im Zusammenhang mit gleichzeitig degenerativen Processen im Cytoplasma. Diese Vorgänge kommen nun auch unabhängig von Degenerationen im Zellkörper vor und zwar die Chromatolyse sowohl an der ruhenden, wie an der sich teilenden Zelle. Die Karyorhexis beginnt mit einer Einschnürung des Kerns an irgend einer beliebigen Stelle. Meist ist dies nicht die Mitte, so dass ein kleinerer und grösserer Teil entsteht. Von dem grösseren schnüren sich dann weitere Stücke ab in der gleichen Weise, so dass schliesslich eine vielkernige Zelle zu Stande kommt. Da es sich hier meist um Zellen mit grossen, oft geradezu mächtigen Kernen handelt, so entstehen polynucleäre Riesenzellen. Die Kernstücke liegen in der Regel aneinandergedrängt und wenn man genau zusieht, so kann man bemerken, dass in den meisten Fällen die Kernstücke noch mit feinen Fäden aneinanderhängen, wie bei den sogenannten polynucleären Leukocyten. Diese Zellen entsprechen also in ihrer Form denjenigen, die ich früher in

einem Gliom beschrieben habe (119) und die Huber (120) bei multipler Sklerose im Rückenmark fand. Der Process deckt sich mit dem, was als Kernfragmentation oder directe Teilung beschrieben worden ist, nur dass der Kernteilung eine Zellteilung nicht folgt. Man hat diese Zellen in Carcinomen als epitheliale Riesenzellen beschrieben. Ich finde diesen Ausdruck nicht sehr glücklich, da sich dieselben Dinge auch in nicht epithelialen Tumoren z. B. in dem oben angeführten Gliom, in Chondrosarcomen (vergl. Fig. 20) und anderwärts finden. Ich bezeichne sie gewöhnlich als Riesenzellen, die dem Parenchym zugehören. Auch scheint mir, dass sie nicht schwer von anderen Riesenzellen zu unterscheiden sind, nämlich von den Fremdkörperriesenzellen und von den Riesenzellen in Knochensarcomen und der sogenannten Epulis. Es ist Jenny (121) zuzugeben, dass man bei einzelnen Exemplaren Schwierigkeiten in der Diagnose haben kann,

Fig. 38.



Epulis. Riesenzellensarcom. Vergr. Zeiss 16,0. Okular 8.

aber im allgemeinen ist jede dieser Arten doch recht charakteristisch. Die Fremdkörperriesenzellen, die sich auch bei Tuberkeln und in Gummiknoten finden, zeichnen sich durch die Gruppirung ihrer Kerne an der Peripherie, an beiden oder an einem Pol der Zelle aus. Die Riesenzellen der Osteosarcome enthalten zahlreiche Kerne, die gleichmässig in der Zelle verteilt sind und höchstens einen Saum an der Peripherie freilassen wie die Fig. 38 zeigt. Die Kerne dieser beiden Arten hängen niemals durch Verbindungsfäden zusammen und haben stets gleiche Grösse, während die Parenchymriesenzellen meist Kerne von sehr verschiedener Grösse aufweisen.

Die gelappten Kerne der Parenchymriesenzellen sind nun entweder das Zeichen eines beginnenden Zerfalls oder sie bedeuten eine Vergrösserung

der Kernoberfläche zum Zwecke besserer Nahrungsaufnahme. Im letzteren Falle können sie noch wieder in Karyokinese übergehen und bilden dann stets multipolare Mitosen, wie die von van der Stricht in der Leber beschriebenen Zellen (122).

Wenn der Zerfall der Kerne während der Karyokinese eintritt, so beginnt er mit einer Formveränderung der Chromosomen. Im vorigen Kapitel wurde schon der gleiche Vorgang an einzelnen Chromosomen beschrieben und dadurch die Entstehung der hypochromatischen Zellen erklärt. Auch alle Chromosomen können gleichzeitig zu Grunde gehen. Ihre Form verändert sich dabei stark, sie verklumpen, fliessen zu Tropfen zusammen, werden unförmige Körper und verlieren schliesslich an Färbbarkeit. Zuweilen sind die Mitosen nur noch an den Spindeln zu erkennen, die sich in solchen Zellen länger erhalten, als die Chromatinsubstanz. Es entstehen also die gleichen Formen, wie wir sie durch Leichenveränderungen bewirkt sehen. Die Mitosen der Kaltblüter laufen bekanntlich nach dem Tode des Individuums zuerst ab, bevor die einzelnen Zellen sterben. Man findet dann nur noch ruhende Kerne. Die Mitosen der Warmblüter aber sterben bald nach dem Tod der Individuen oder nach Entfernung des betreffenden Gewebes aus dem Körper und erleiden dann die oben beschriebenen Veränderungen (123). Ich glaube in der That, dass die in Tumoren so häufig vorhandenen verklumpten Mitosen der Ausdruck einer Leichenveränderung einzelner Zellen im lebenden Gewebe ist, so dass diese Formen nicht nur morphologisch, sondern auch dem Wesen nach übereinstimmen.

Schon den älteren Autoren war der ausserordentliche Reichtum an freien Kernen in Geschwülsten aufgefallen, ja es war das gerade als ein Stützpunkt für die Theorie betrachtet worden von der Entstehung der Zellen im amorphen Blastem, indem man diese Kerne als unfertige Zellen auffasste. Virchow beschrieb sie als zerfallene Zellen, deren Cytoplasma verloren gegangen sei. In Wirklichkeit ist dieses Freiwerden der Kerne hauptsächlich eine Leichenerscheinung, indem mit zunehmender Fäulnis auch die nackten Kerne häufiger werden. Da man sie jedoch schon sehr bald nach dem Tode, ja sogar in frischen Tumoren findet, so muss man voraussetzen, dass viele dieser Zellen ein besonders hinfälliges Cytoplasma besitzen. Im Gegensatz dazu ist es auffällig, dass sich gerade in grosszelligen Carcinomen die Mitosen zuweilen auffallend gut halten und oft noch 24 Stunden und länger nach dem Tode ganz tadellos zur Anschauung kommen.

Damit dürfte im Grossen und Ganzen erschöpft sein, was sich über die regressiven Metamorphosen im Parenchym maligner Geschwülste sagen lässt, und es geht aus den angeführten Beobachtungen hervor, dass in dieser Beziehung in malignen Tumoren nichts passirt, was nicht auch in anderen Geschwülsten und bei anderen pathologischen Processen vorkäme. Aber diese Prozesse bekommen eine besondere Bedeutung, wenn man sie

6*

mit den Veränderungen vergleicht, die unter diesen anderen Verhältnissen sich an den Mutterzellen der malignen Tumoren abspielen. Es giebt normale Zellen, die der Fettmetamorphose ganz oder teilweise verfallen, so die Zellen der Talgfollikel und der Milchdrüsen. Es giebt andere Zellen, die durch Verhornung zu Grunde gehen, wie diejenigen der Epidermis und der epidermoidalen Schleimhäute. In der Schilddrüse finden wir eine colloide Abscheidung und in der Darmschleimhaut eine mucinöse, die durch partielle Metamorphose der Zellen zu Stande kommt. Man müsste danach von vorne herein annehmen, dass in Carcinomen der Haut hauptsächlich die Zellen durch Vorhornung, bei denjenigen der Milchdrüse und Talgfollikel durch Fettmetamorphose zu Grunde gehen. In den Krebsen der Glandula thyreoidea müsste man eine colloide und in denjenigen des Darms eine mucinöse Metamorphose voraussetzen. Wenn nun auch diese Voraussetzung für manche Geschwülste zutrifft, so stimmt sie für andere ganz und gar nicht und es entstehen in malignen Geschwülsten oft Formen der Metamorphose, die dem Muttergewebe ganz fremd waren.

Diese Veränderungen der regressiven Metamorphose sind sicher z. T. auf die Variationsmöglichkeit der Zellen zurückzuführen. Ebenso, wie aus Flimmer- oder Cylinderepithelien unter dem Einfluss von chronischen Entzündungen Platten- und verhornende Epithelien entstehen können, so entwickeln sich aus den Schleimhäuten der Trachea, der Bronchien, der Gallenblase etc. Cancroide, deren Zellen zum Teil durch Verhornung absterben. Etwas anderes ist es aber, wenn Metamorphosen in den Parenchymzellen der Geschwülste auftreten, die ihre Mutterzellen unter keinerlei Bedingungen erkennen liessen. Dann ist das nicht mehr Variation, sondern es deutet auf eine tiefere Veränderung der Zelleigenschaften hin.

Es ist bekannt, eine wie grosse Neigung fast sämtliche Körperzellen zur Fettmetamorphose haben. Nur die Epidermiszellen entbehren dieser Eigenschaft. Sie haben dieselbe bei der Entwickelung aus der embryonalen Epidermis an die Talgfollikel und in geringerem Maasse an die Schweissdrüsen abgegeben. Es ist nicht bekannt, dass die Epidermiszellen bei irgend einer Erkrankung in Fettmetamorphose übergingen und die Fettkörnchenkugeln, die man bei Ekzemen und anderen Entzündungen der Haut in der Epidermis findet, rühren sämtlich von eingewanderten Leukocyten her. Um so auffälliger muss es erscheinen, wenn man in Carcinomen der Epidermis eine ausgedehnte Fettmetamorphose findet. Es deutet das darauf hin, dass die Zellen die während der Entwickelung verloren gegangene Eigenschaft in den Tumoren wieder erlangt haben.

Aehnliche Verhältnisse sehen wir auch bei anderen Zellarten. So können z. B. die Darmepithelien in Krebsen ihre Eigenschaft Mucin zu bilden verlieren und sich gelatinös umwandeln. Die Zellen der Milchdrüse, die zwar die Fähigkeit in Fettmetamorphose überzugehen nicht verlieren können daneben in colloide Massen übergehen.

Hieraus muss man die Notwendigkeit ableiten, die regressiven Metamorphosen der Geschwulstzellen geradeso, wie die morphologischen Verhältnisse nicht nur an und für sich zu betrachten, sondern im Vergleich mit den Fähigkeiten des Muttergewebes ins Auge zu fassen. Dann wird man gerade so, wie bei den morphologischen Aenderungen auch hier graduelle Abweichungen finden, die um so stärker sind, je mehr sich die grobe Form der Geschwülste von der des Muttergewebes unterscheidet. In Cancroiden von geringer Anaplasie wird wenig, in solchen von starken mehr, in Medullarkrebsen der Epidermis viel Fettmetamorphose zu finden sein. Die Carcinome der Milchdrüse zeigen schon bei geringer Anaplasie eine starke Fettmetamorphose. Die Tumoren der Nebenniere behalten, solange ihre Structur mit dieser übereinstimmt, die Fähigkeit sich mit Fett zu infiltriren, ohne dass die Kerne zu Grunde gehen. Die Fettanhäufung in den Nebennierentumoren hat also eine andere Bedeutung, als die in den Mammakrebsen und in den Medullarkrebsen der Haut.

Das sind nur wenige Beispiele für viele. Es würde zu Wiederholungen führen, wollten wir hier noch einmal auf die im Capitel II ausführlich besprochenen Zustände zurückkommen.

Es ist indessen noch einiges zu sagen über die Ursachen, die zur regressiven Metamorphose in den Parenchymzellen der Geschwülste führen. Zum Theil beruhen diese Veränderungen auf einer mangelhaften activen und passiven Ernährung, indem entweder die Zellen durch die pathologische Wachsthumsrichtung, die sie angenommen haben, zur Aufnahme der gebotenen Nährstoffe ungeeignet sind, oder indem durch mangelhafte Nahrungszufuhr die Ernährung herabgesetzt wird. Auch kann die zugeführte Nahrung unter dem Einfluss der Organe, in der sich die Geschwulst und speciell eine Metastase derselben entwickelt, so zubereitet sein, dass sie den für das Organ fremdartigen Geschwulstzellen nicht zusagt und darauf beruht vielleicht zum Teil die häufige Immunität einzelner Organe gegen Geschwulstmetastasen. Ausserdem aber wirken eine Menge von äusseren Schädigungen auf die Tumoren ein in Gestalt von mechanischen, termischen und chemischen Einflüssen.

Die mechanischen Einwirkungen werden sich hauptsächlich an der äusseren Haut und dem Verdauungstractus wirksam zeigen. Die termischen Reize beschränken sich wohl ausschliesslich auf die äussere Haut und können nur ausnahmsweise durch den Mund in den Oesophagus und in den Magen gelangen. Chemische Reize aber gehen sowohl von Bacterien als von den Körpersäften selbst aus und treten an jeder beliebigen Stelle des Körpers in Kraft.

Die normalen Körperzellen besitzen Vorrichtungen, durch die sie vor solchen Einflüssen geschützt sind. Die Hornschicht der Epidermis verhindert den Einfluss verschiedener Temperaturen, hält kleine mechanische Insulte ab und verhindert das Eindringen von Bacterien. Die Flimmerhaare verhindern

die Ansammlung schädlicher Stoffe auf den Schleimhäuten und in demselben Sinne ist auch die Wirkung der Schleimproduction aufzufassen, die die Schleimhäute von denen ihnen anhaftenden Verunreinigungen befreit. Die Magenzellen haben bekanntlich eine ungewöhnliche Widerstandsfähigkeit gegen die Einwirkung der Salzsäure und des Labsaftes. Nehmen nun die Zellen in den Geschwülsten einen anderen Charakter an, so verlieren sie diese Schutzvorrichtungen und sind der äusseren Schädlichkeit preisgegeben. Daher erzeugt das Eintrocknen der Oberfläche bei Cancroiden Ragaden, alle möglichen sich zersetzenden Stoffe bleiben auf den Tumoren der Schleimhäute haften, die Magencarcinome unterliegen der Einwirkung des Verdauungssaftes. So entstehen oberflächliche Defecte, Geschwüre und Entzündungen, die durch das Eindringen von Bacterien unterhalten und bis zur Phlegmone gesteigert werden können. In ulcerirten Geschwülsten finden sich Bacterien stets in grosser Menge, aber man darf sich nicht vorstellen, dass sie die primäre Ursache der Geschwürsbildung sind. Vielmehr sind dies echte Nosoparasiten, die erst in die Geschwulst eindringen, wenn diese krank geworden ist und so den pathogenen Pilzen der Eingang ermöglicht wurde. Nicht ulcerirte Geschwülste central gelegener Organe sind meist ganz Bakterien frei, selbst in solchen Fällen, wo in der Primärgeschwulst, die ulcerirt war, sich massenhafte Bakterien befanden.

Capitel V.

Verhalten der Metastasen und Recidive zu den Primärtumoren.

Der Begriff der Metastase ist ein von Alters her bekannter. Virchow (124) definirt ihn als „Wirkung in die Ferne". Jedoch sind die Vorstellungen über die Metastasen der malignen Geschwülste bis in die neueste Zeit sehr unbestimmte gewesen. Vor Virchow hat man entweder eine allgemeine krebsige Dyskrasie angenommen und dadurch zu erklären gesucht, warum der Krebs sich generalisire, oder man hat die verschiedenen Krebse, die sich bei einem Individuum vorfanden, als getrennte Erkrankungen aufgefasst. Wenn man z. B. die ältere Litteratur über Leberkrebse durchsieht (125), so findet man sehr zahlreiche Angaben über gleichzeitiges Vorkommen von Magenkrebsen und Leberkrebsen, ohne dass man daran dachte, dass diese Dinge in einem inneren Zusammenhang mit einander ständen. Virchow hat auf diesem Gebiete Klarheit geschaffen, indem er die Zusammengehörigkeit der verschiedenen gleichartigen Tumoren bei einem Individuum nachwies. Ein Tumor ist als primärer zu betrachten, die anderen als Metastasen. Die Untersuchungen der folgenden Jahre bis in die neueste Zeit haben sich damit beschäftigt, diese Lehre Virchow's zu bestätigen, besonders durch den Nachweis weitgehendster Uebereinstimmung in der Structur der Metastasen mit dem Primärtumor. Und so gross ist noch heutzutage die Neigung, mehrfache Geschwülste bei einem Individuum in eine Abhängigkeit von einander zu bringen, dass es besonderer Arbeiten (126—129) bedurft hat, um nachzuweisen, dass mehrfache Tumoren unabhängig von einander im demselben Körper entstehen können. Noch vor Kurzem sah ich einen Magenkrebs mit Metastasen im Peritoneum und ein Carcinom des Fusses mit Metastasen in den Lymphdrüsen bei demselben Individuum (130). Auch ein Carcinoma ventriculi fand ich bei einem an Glioma cerebri verstorbenen Menschen. In einem anderen Fall (65) fand sich ein ulcerirtes Myxom des Magens und ein zellreiches Sarcom der Leber, von deren Zusammenhang ich mich nicht sicher überzeugen konnte. Auch ein Adenocarcinom des Magens mit Cancroid der Portio vaginalis uteri habe ich einmal beobachtet. Zur Untersuchung wurden mir übersandt zwei Lippenkrebse

desselben Mannes. Der eine hatte sich auf der rechten Seite entwickelt, wo der Mann die Pfeife zu tragen pflegte, und als er sie in Folge der Geschwulst auf die linke Seite zu schieben sich gewöhnte, entwickelte sich hier der andere Tumor. Nicht so ganz selten kann man auch beobachten, dass ein Magen- oder auch ein Oesophaguscarcinom an mehreren verschiedenen Stellen des Organs gleichzeitig beginnt, ohne dass eine dieser Stellen den Charakter der Metastase an sich trüge. So können die wunderlichsten Combinationen entstehen. Doch ist nicht zu verkennen, dass solche Dinge zu den Seltenheiten gehören und dass mehrere maligne Tumoren bei demselben Individuum in der Regel auch in einer Abhängigkeit von einander stehen. So wurde z. B. ein Mann wegen der Diagnose Knochensarcom des linken Femurs amputirt. Er starb bald nach der Operation und bei der Section fand sich ein Carcinoma fungoides ventriculi, das keine Symptome im Leben gemacht hatte. Nun wurde das angebliche Sarcom mikroskopirt und erwies sich als eine carcinomatöse Knochenmetastase.

Virchow hat auch auf ein eigenthümliches Gesetz aufmerksam gemacht, indem er zeigte, dass diejenigen Organe, welche zu Primärtumoren neigen, selten Metastasen entwickeln und umgekehrt. So finden sich häufig primäre Sarcome der Augen, primäre Carcinome des Magens, dagegen sind metastatische Tumoren in diesen Organen selten und haben gerade deswegen die Aufmerksamkeit der Forscher auf sich gelenkt (131, 278). Umgekehrt giebt es kein Organ, das so häufig metastatische Tumoren enthält, wie die Leber, während die primären Tumoren, wenn man von der Gallenblase absieht, recht selten sind. Die zahlreiche Litteratur (125) über primäre Leberkrebse könnte das Gegentheil vermuthen lassen. Aber man muss bedenken, dass die Beobachtungen solcher Fälle der Art imponirt haben, dass die meisten Gegenstand einer Publication werden.

Noch auf einen anderen Umstand hat Virchow zuerst aufmerksam gemacht, der später vielfach bestätigt wurde, nämlich, dass von sehr kleinen Primärtumoren, die man leicht übersehen kann, die allergrössesten Metastasen sich entwickeln können. Am deutlichsten ist dieses Verhältniss bei den Melanosarcomen des Auges. Der Primärtumor kann etwa wallnussgross sein und Metastasen in der Leber erzeugen, die ein Gewicht von 10 Kilo überschreiten können. Dass nicht selten solche kleine Tumoren übersehen und die Metastasen als Primärtumoren aufgefasst werden, zeigt die grosse Litteratur früherer Jahre über primäre Carcinome der Lymphdrüsen und der Knochen, von denen viele sicher metastatische Carcinome waren. Einen sehr prägnanten Fall sah ich bei einem Individuum mit mächtigen Carcinomknoten in der Leber, die jedoch den Eindruck secundärer Eruptionen machten. Trotz eifrigen Suchens blieb zunächst der Primärtumor unentdeckt. Im Magen befand sich ein etwa 10 Pfennigstückgrosses Geschwür mit nicht deutlich gewulsteten Rändern, das makroskopisch durchaus den Eindruck eines Ulcus simplex machte. Die mikrosko-

pische Untersuchung zeigte aber im Rande desselben eine echte Krebsbildung. Die Muscularis mucosae war durchbrochen (Fig. 39) und die Lymphspalten der tieferen Schichten und der Muskulatur (auf der Abbildung nicht wiedergegeben) waren von Carcinomzellen durchsetzt. Merkwürdig ist der Umstand, dass der Primärtumor so klein bleibt, während die Metastasen zu so imponirender Grösse heranwachsen. v. Recklinghausen hat darauf hingewiesen (132), dass die Prostata häufig der Sitz verborgener Carcinome

Fig. 39.



Kleines Magencarcinom, das grosse Metastarsen machte. Vergr. Zeiss 16,0. Okular 8.

sei bei mächtiger Entwickelung der Metastasen. Auch hierfür habe ich ein sehr bezeichnendes Beispiel erlebt, bei dem sich ein kaum wallnussgrosser Prostatakrebs fand bei zahllosen Metastasen in vielen Organen, Lunge, Herz, Leber, Knochen, Lymphdrüsen, Haut, sogar in der Milz.

Zuweilen heilt auch der Primärkrebs, bis auf ein kleines Geschwür, fast ganz aus. Ein solches Beispiel sah ich noch kürzlich am Magen, in dessen Schleimhaut sich eine strahlige Narbe mit centralem kleinen Geschwür befand. Darunter, die Serosa vorbuchtend, lag ein über Wallnuss grosser Krebsknoten. Ausserdem bestanden Lebermetastasen.

Ueber die Art und Weise wie die Metastasen zu Stande kommen hat sich Virchow dahin geäussert, dass die malignen Tumoren sich in dreifach verschiedener Weise verbreiten können: erstens durch Propagation, d. h. directes Hinüberwachsen aus einem Organ in das andere; zweitens durch

Dissemination, d. h. durch Loslösen von Tumorteilen, die sich an anderer Stelle wieder ansiedeln. Das geschieht besonders in serösen Höhlen, z. B. im Abdomen, wo die Zellen eines Carcinoms auf der Serosa herabgleiten, bis sie einen Widerstand finden, an dem sie haften bleiben; hier entwickeln sie sich zu selbstständigen Geschwülsten. Daher kommt es, dass die Disseminationen im Abdomen am Mesenterialansatz der Darmschlinge am reichlichsten entwickelt sind. Ueber die dritte Art drückt sich Virchow so aus (133): „Die Art der metastatischen Verbreitung macht es vielmehr wahrscheinlich, dass die Uebertragung häufig durch Flüssigkeiten erfolgt, und dass diese die Fähigkeit besitzen, eine Ansteckung zu erzeugen, welche die einzelnen Teile zur Reproduction derselben Masse bestimmt, die ursprünglich vorhanden war." Es war also eine Art von katalytischer Wirkung, die sich Virchow hier vorstellte.

Während die beiden ersten Verbreitungsarten auch heute noch unverändert angenommen werden, so ist die letzte vollständig aufgegeben, wie ich glaube mit Recht. Schon in der Dissemination Virchow's ist der Weg gezeigt, auf welchem Geschwülste metastasiren können, nämlich durch die Transplantation von Geschwulstzellen. Langenbeck (134) ging von der festen Ueberzeugung aus, dass sämtliche Metastasen im Körper durch Verschleppung von Geschwulstzellen entstehen müssten und er basirte darauf seine Versuche, Carcinome bei Tieren zu erzeugen, indem er ihnen Carcinomzellen in die Gefässe spritzte.

Waldeyer (19) hat dann durch eingehende Untersuchungen nachgewiesen, dass die Carcinome in die Lymphspalten und Lymphgefässe hineinwachsen, und die Zellen so in den Kreislauf geraten können. Siedeln sich nun diese Zellen anderswo an, so wachsen sie zu neuen Geschwülsten aus, die wir als Metastasen bezeichnen. Diese Beobachtung Waldeyer's, die zuerst nur für eine geringe Anzahl von Krebsen nachgewiesen wurde, hat sich bei allen Nachprüfungen bestätigt, und zwar hat sich der charakteristische Unterschied herausgestellt, dass die Carcinome leichter in die Lymphgefässe durchbrechen, während die Blutgefässe ihnen eine grosse Widerstandskraft entgegensetzen. Die Sarcome dagegen wachsen mit Leichtigkeit in die Blutgefässe hinein. Dadurch erklärt sich, warum die Carcinome vorzugsweise Metastasen in den Lymphdrüsen und in der Leber, seltener in Lungen und Milz machen, während Sarcome mit Vorliebe in der Lunge und Milz Metastasen erzeugen.

Natürlich giebt es hiervon zahlreiche Ausnahmen. Es ist garnicht so selten, dass die Lymphgefässe der Lungen mit Krebsmassen wie injicirt sind und man kann gerade solche Präparate zum Studium der Lymphbahnen der Lungen verwerten, denn sie geben dieselben Resultate, wie bei künstlicher Injection (135). Auch kommt es vor, dass von hier aus sich grössere metastatische Tumoren entwickeln. Solche Lungenmetastasen können auch direct von der Blutbahn aus zustande kommen, denn wenn

auch die Perforation der Venen nicht gerade häufig ist, so kommt sie doch oft genug vor. Vor Kurzem hat Goldmann (136) die längst bekannte Tatsache durch schöne Präparate belegt, aber einen meiner Ansicht nach zu allgemeinen Schluss daraus gezogen. Natürlich werden sowohl Venen wie Arterien, wenn sie im Ausbreitungsgebiet eines Carcinoms sich befinden, durchwachsen, ja es sind wiederholt Fälle beobachtet worden, in denen ein Oesophaguskrebs die Aorta durchwachsen hat und so eine tödtliche Blutung herbeiführte (137). Ich selbst bewahre vier solche Präparate. Aber von den Gefässen aus findet nur selten eine Verschleppung der Krebszellen statt, da dieselben durch den carcinomatösen Thrombus obliterirt werden, oder die Zellen gehen in dem Blutkreislauf zum grössten Teil zu Grunde, denn die Erfahrung zeigt immer wieder, dass mit selteneren Ausnahmen die Metastasen der Carcinome von den Lymphbahnen ihren Ausgangspunkt nehmen. Auch dadurch können Carcinomzellen in die Blutbahn gelangen, dass die Lymphbahnen damit überschwemmt werden, oder der Ductus thoracicus selbst krebsig infiltrirt ist, wodurch dann die Zellen durch diesen Ductus in die Venen gelangen.

In manchen Fällen gelingt es, die Wege aufzufinden, auf denen die Metastasen vom Primärtumor aus gelangt sind. So sieht man bei Magenkrebsen sehr oft schon die Lymphbahnen nach der kleinen Curvatur hin mit Zellen angehäuft und von hier direct krebsig infiltrirte Lymphbahnen zu den zwischen Magen- und Leberhilus gelegenen Lymphdrüsen hinziehen, wie denn überhaupt die nächstgelegenen Lymphdrüsen fast immer zuerst ergriffen werden. Auf welchem Wege aber dann die weiteren Metastasen wandern, lässt sich nur selten im einzelnen Falle sagen. Ich habe mich seit Jahren bemüht, darin eine gewisse Gesetzmässigkeit aufzufinden, und ein grosses Material dazu verarbeitet, aber ohne einen besonderen Erfolg. Selbst wo eine solche Gesetzmässigkeit sich nachweisen lässt, fehlt oft die Erklärung. So ist es schwer verständlich, warum Magenkrebse gerade so häufig eine Metastase in die linken supraclavicularen Lymphdrüsen machen. Nachdem wir durch die ausgezeichneten Untersuchungen Arnold's (138) wissen, dass Embolien vor- und rückwärts stattfinden können, giebt es der theoretischen Wege so viele, die die Zellen nehmen können, dass man jeden Fall in verschiedener Weise interpretiren könnte.

Eine weitere wesentliche Stütze hat die Transplantationslehre gegenüber der Infectionslehre dadurch gewonnen, dass die Uebereinstimmung der Structur der Metastasen, in welchem Organ sie sich auch befinden, mit dem Muttertumor nachgewiesen wurde. Bei einem primären Cylinderzellenkrebs des Magens z. B. sind die Metastasen in den Lymphdrüsen, der Leber, den Lungen etc. ebenfalls Cylinderzellenkrebse. Wenn man nun früher auch eine sehr weitgehende Metaplasie der Zellen zuliess, so war es doch durchaus unwahrscheinlich, dass so verschiedenartige Zellen, wie Leberzellen, Lymphdrüsenzellen, Knochenzellen, Lungenzellen, gleichmässig dieselbe

cylindrische Zellform bilden sollten. Heute, wo die Specificität der Zelle im ausgebildeten Tierkörper immer mehr verschärft worden ist (48), wo eine Metaplasie nur in sehr beschränktem Maasse anerkannt werden kann, ist es unmöglich, sich zu der Ansicht zu bekennen, dass z. B. Lymphocyten sich in Cylinderzellen verwandeln können. Wenn man Cylinderzellen in einer Lymphdrüse findet, so können diese nur durch Transplantation dorthin gelangt sein. Dasselbe gilt von den verhornenden Zellen der Cancroide und überhaupt von den Carcinomzellen. Weit schwieriger ist es, denselben Beweis für die Sarcome zu führen, deren Zellen von Bindesubstanzzellen stammen, die sich auch überall dort finden, wo die Metastasen entstehen. Bei Chondrosarcomen, Melanosarcomen und sonstigen Formen mit wohl charakterisirten Zellen wird der Beweis vielleicht weniger schwierig sein. Aber es ist zuzugeben, dass für die meisten Sarcome man das gleiche Verhältniss aus der Analogie und einzelnen beweisenden Fällen erschliesst und dass für die grössere Zahl der Beweis noch aussteht. Jedoch hat auch hier die genauere Kenntniss der Zellformen grosse Fortschritte gemacht. Die Uebereinstimmung der Zellformen mit denen des Primärtumors ist in vielen Fällen nachgewiesen, und dies, zusammengehalten mit der Erkenntniss der Specificität der Zellen, hat auch für die Sarcome zu der Ueberzeugung geführt, dass ihre Verbreitung auf Transplantation von Geschwulstzellen zurückzuführen ist.

Was endlich die complicirten Geschwülste betrifft, so ist es schon durch ihren Bau ausgeschlossen, dass durch Metaplasie die Metastasen zu Stande kommen könnten. Eine andere Annahme, als die der Transplantation erscheint bei den heutigen Kenntnissen des Zelllebens gänzlich ausgeschlossen.

Endlich hat die Infectionstheorie gegenüber der Transplantationstheorie noch einen vernichtenden Stoss dadurch erhalten, dass die feineren Untersuchungsmethoden der Neuzeit viele Uebergänge, die man früher zu sehen glaubte, als Irrtümer aufgedeckt hat. Bei genügender Fixation und distincter Färbung der Kerne und Zellkörper wird man niemals Uebergangsbilder von Leber- oder Lymphdrüsen- oder endlich auch Bindegewebszellen zu Carcinomzellen in den Metastasen finden. Ueberall sind scharfe Grenzen vorhanden und man kann an nebeneinanderliegenden Zellen aufs deutlichste unterscheiden, welche Zelle dem Tumor und welche dem Organ angehört. Wenn man sich dagegen auf die frische Untersuchung des Materials beschränkt, oder erst fixirt, wenn der Tod schon 24 Stunden oder länger vorher eingetreten ist, so wird man keine überzeugenden Bilder mehr erlangen.

Der Schluss aus diesen Betrachtungen ist also der, dass die Transplantationslehre bei der Metastasirung der Geschwülste immer mehr zur Anerkennung gekommen ist und dass man diese wohl heutzutage, wenigstens in Deutschland, als allgemein anerkannt annehmen kann.

Eine andere Frage ist noch viel discutirt worden, nämlich die, ob bei der Metastasirung allein die Parenchymzellen der Geschwulst übertragen werden, oder auch die Stromazellen. Wir werden hierauf später noch zurückzukommen haben und es soll hier nur angeführt werden, dass die Frage im Allgemeinen so entschieden worden ist, dass nur die Parenchymzellen transplantirt werden.

Es lag natürlich im Interesse der Untersuchung, bei den vorher besprochenen Fragen nachzuweisen, dass die Metastasen möglichst genau mit den Primärtumoren übereinstimmten. Man hat daher stets die Aehnlichkeit der Gebilde hervorgehoben und es ist nicht zu leugnen, dass es viele Fälle giebt, vielleicht sogar die meisten, in denen die Metastasen eine genaue Reproduction des Primärtumors darstellen. Die Abweichungen, die jedoch sehr häufig factisch existiren, hat man dabei mehr vernachlässigt, als gerade nötig war. Jetzt, wo die Transplantationslehre durch tausende von Einzelerfahrungen gestützt ist, wird es ihr keine Gefahr bringen, wenn man die Abweichungen einer genaueren Prüfung unterzieht, die um so interessanter ist, als dieselben Verhältnisse reproducirt werden, die sich an den Primärtumoren abspielen. Wir halten uns bei der Beschreibung allein an die Carcinome, weil die Sarcome nicht genügend beweisendes Material abgeben, wegen der meist geringen Charakterisirung ihrer Zellen und der noch nicht immer zur Evidenz erwiesenen Art ihrer Metastasenbildung, wovon oben schon die Rede war. Ich will aber nicht verschweigen, dass ich, wegen der sonst so ausserordentlichen Aehnlichkeit in dem principiellen Verhalten der Sarcome und der Carcinome, eine grosse Neigung besitze, auch hier einen Analogieschluss zuzulassen.

Vielfach ist die Form, die ein Carcinom annimmt, durch die Anordnung seines Stromas bestimmt, es werden also schon durch die Verschiedenartigkeit des Zwischengewebes Differenzen in der Morphologie auftreten können. Wenn an einer Stelle mehr Stroma vorhanden ist, als an der anderen, wenn das Stroma kleinzellig infiltrirt ist und an der anderen Stelle nicht, so wird das Differenzen in der Gesammtstructur des histologischen Bildes hervorrufen. Davon muss man bei der Beurteilung der Parenchymzellen absehen und nur diese mit einander und mit dem Muttergewebe vergleichen und zwar wird man in Betracht ziehen müssen die Form der Zellen und ihrer Kerne, eventuell ihre Mitosen, wenn dieselben in genügender Weise fixirt sind. Dann die gegenseitigen Beziehungen der Zellen zu einander, ob sie epitheliale Verbände mit einander eingehen, oder ob sie gruppenweise aneinander gelagert sind, oder ob sie ohne jede Beziehung zu einander frei im Gewebe liegen, wie selbstständige Individuen. In vielen Fällen wird sich auch über die Function aus der morphologischen Beschaffenheit etwas aussagen lassen und man wird vergleichen müssen, ob sich dieselbe ebenso an den Metastasen erkennen lässt wie am Primärtumor.

Vergleicht man z. B. die Fig. 40 und 41, so wird man auf den ersten

Blick eine auffällige Verschiedenheit in der Structur beider Bilder finden. Die Fig. 40 ist ein deutliches Carcinom, die Zellen gruppenweise angeordnet in ziemlich lockerer Verbindung mit einander, in einem alveolären Stroma gelegen, das aus fibrillärem Bindegewebe zusammengesetzt ist. Die Fig. 41 dagegen zeigt von einer solchen alveolären Structur eigentlich nur sehr wenig. Ohne Erklärung könnte das Bild auch für ein Sarcom gehalten werden und doch gehören die beiden Figuren zusammen. Fig. 40 ist der Primärtumor, ein Narbencarcinom von dem Fusse eines 50jährigen Mannes. Fig. 41 ist aus einer Lymphdrüsenmetastase desselben Falles.

Fig. 40.



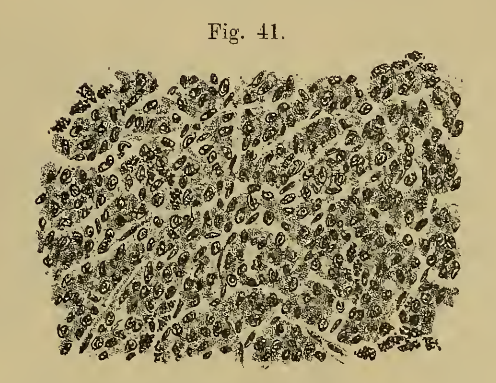
Melanotisches Narbencarcinom. Alveoläre Stelle. Vergr. Zeiss 4,0. Okular 4.

Betrachtet man aber die Bilder genauer, so zeigt sich sofort, dass der Unterschied nur ein scheinbarer ist, und dass er lediglich auf der Differenz des Stromas beruht. Die Zellen selbst sind, auch bei stärkeren Vergrösserungen, als sie in den Zeichnungen wiedergegeben sind, durchaus identisch in Form und gegenseitiger Beziehung zu einander. Wir haben also hier einen jener Fälle vor uns, wo die Metastase eine Veränderung gegenüber den Primärtumoren in Bezug auf das Parenchym nicht aufweist.

Anders verhält es sich in den folgenden Beispielen. Die Fig. 42 ist ein Teil aus einem Magenkrebs von jener Form, die man als destruirendes Adenom oder als Adenocarcinom bezeichnet. Die Zellen sind cylindrisch, in der Regel einschichtig. Sie sind bipolar, sitzen mit der Basis auf dem Stroma auf und an dieser Stelle befindet sich jedesmal der Kern, so dass das distale Ende kernfrei ist. Die Zellen sind epitheliale Verbände ein-

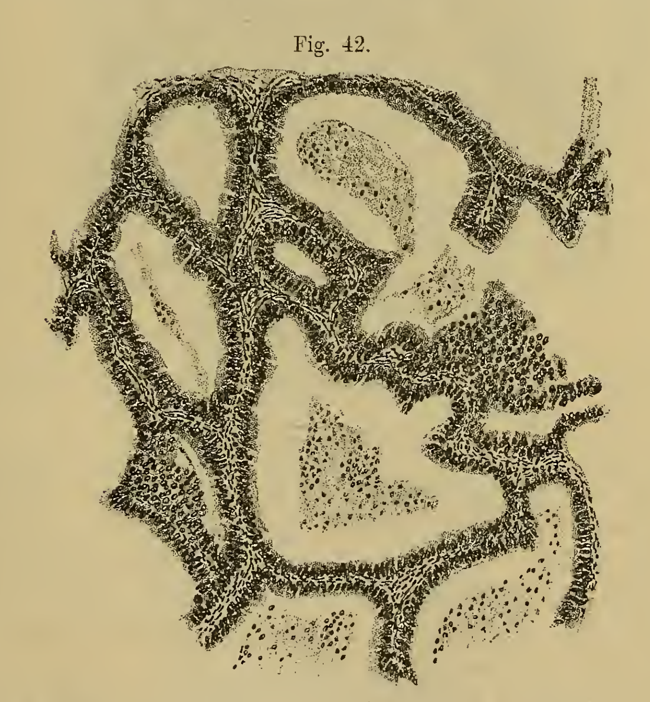
gegangen. Die Aehnlichkeit mit normalem Magenepithel ist eine sehr weitgehende. Es ist nicht zufällig, dass die Räume der Alveolen so stark ausgedehnt sind. Es deutet das auf eine Tätigkeit der Zellen, eine Secre-

Fig. 41.



Eine Metastarse desselben Krebses wie Fig. 40 ohne deutliche Alveolen. Vergr. Zeiss 4,0. Okular 4.

Fig. 42.



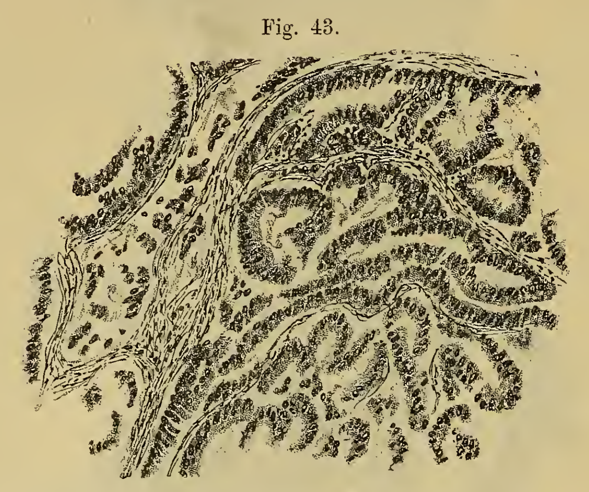
Magenkrebs, geringe Anaplasie. Vergr. Zeiss 16,0. Okular 8.

tion, von der die Spuren in Gestalt amorpher Massen in den Räumen liegen. Die Secretionsmassen sind untermischt mit Kernen von Leukocyten und abgestossenen, zu Grunde gegangenen Epithelien.

Vergleichen wir mit diesem Primärtumor die Metastasen, so finden wir nicht unerhebliche Abweichungen. In Fig. 43 ist eine Lymphdrüsen-

metastase desselben Tumors abgebildet. Die Zellen sind weit weniger deutlich cylindrisch, sie sind durchweg mehr kubisch gestaltet. Dadurch ist die Bipolarität weniger deutlich ausgesprochen und die charakteristische Stellung der Kerne an der Basis fehlt in den meisten Zellen. Vielfach sind die Zellen mehrschichtig, abgesehen von der Schnittführung, die ja eine Mehrschichtigkeit leicht vortäuschen kann. Dem Geübten wird es aber nicht schwer am Präparat das zu unterscheiden, besser als es an der Zeichnung möglich ist. Die Zellen sind aber noch epitheliale Verbände eingegangen, und diese ordnen sich meist noch zu regulären Drüsenschläuchen. Doch sind dieselben bei weitem nicht so deutlich und regelmässig, wie im Primärtumor. An vielen Stellen gehen die Epithelreihen unregelmässig in einander über, so dass Ausstülpungen der Drüsen-

Fig. 43.



Lymphdrüsenmetastase desselben Krebses wie Fig. 42. Vergr. wie Fig, 42.

räume und Verbindungen zwischen denselben zu Stande gekommen sind. Entsprechend dieser Veränderung der Form ist auch die Function eine andere geworden. Von einer Secretion findet man kaum noch Spuren angedeutet. In einzelnen Räumen findet man etwas Detritusmasse, die aber auch als Reste abgestossener Zellen aufgefasst werden kann. Die Alveolen zeigen daher nicht die Ausdehnung und cystische Erweiterung, die der Primärtumor erkennen lässt.

Eine noch grössere Abweichung der Metastase von dem Primärtumor lässt das folgende Beispiel erkennen. Fig. 44 zeigt den bereits in Fig. 8 wiedergegebenen Mastdarmkrebs, es ist ein Cylinderzellenkrebs, der schon erhebliche Abweichungen vom Muttergewebe erkennen lässt, die früher (S. 32) ausführlich beschrieben wurden. Auch hier sieht man noch Spuren der Secretion und deutliche Drüsenlumina, die an die Bildung eines Schleimhautpolypen erinnern.

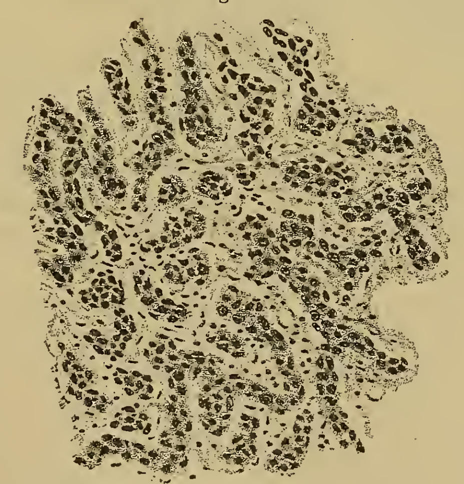
Vergleicht man hiermit die Fig. 45, so ist es schwer, noch eine Aehnlichkeit in der Structur beider Bilder aufzufinden. Das letztere stellt eine Lebermetastase des vorigen Krebses dar. Die cylindrische Gestalt der Zellen

Fig. 44.



Mastdarmkrebs geringer Anaplasie. Vergr. wie Fig. 42.

Fig. 45.



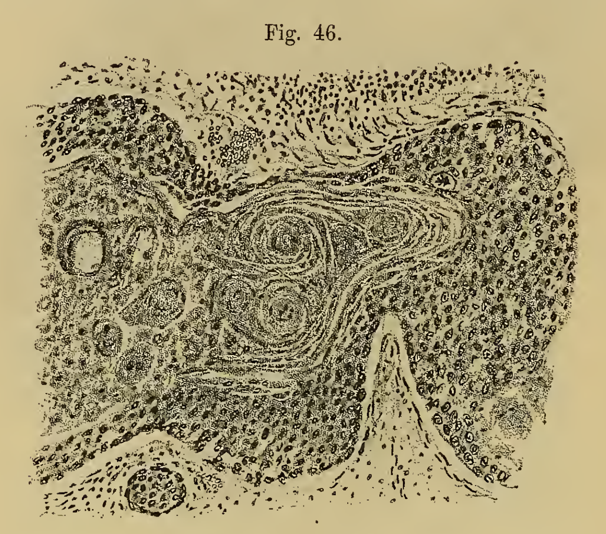
Lebermetastase des Krebses von Fig. 44, stärkere Anaplasie als der Primärtumor. Vergr. wie Fig. 42.

ist vollständig verschwunden, auch die Bipolarität derselben. Selbst die Anordnung in epitheliale Verbände ist eine sehr unregelmässige und stellenweise gar nicht mehr nachzuweisen. Vielmehr liegen die Zellen in unregel-

mässigen Zügen und Haufen gruppenweise zusammen. Drüsenlumina fehlen vollständig und ein anatomischer Ausdruck für eine Function der Zellen ist nirgend mehr zu finden.

Es ist nun offenbar, dass in beiden Fällen der Unterschied von dem Primärtumor nicht ein beliebiger ist, dass er in dem Sinne sich gestaltet hat, dass eine stärkere Abweichung vom Muttergewebe besteht, als im Primärtumor. Dasselbe können wir an den Primärtumoren und den Metastasen des folgenden Falles beobachten.

Fig. 46.

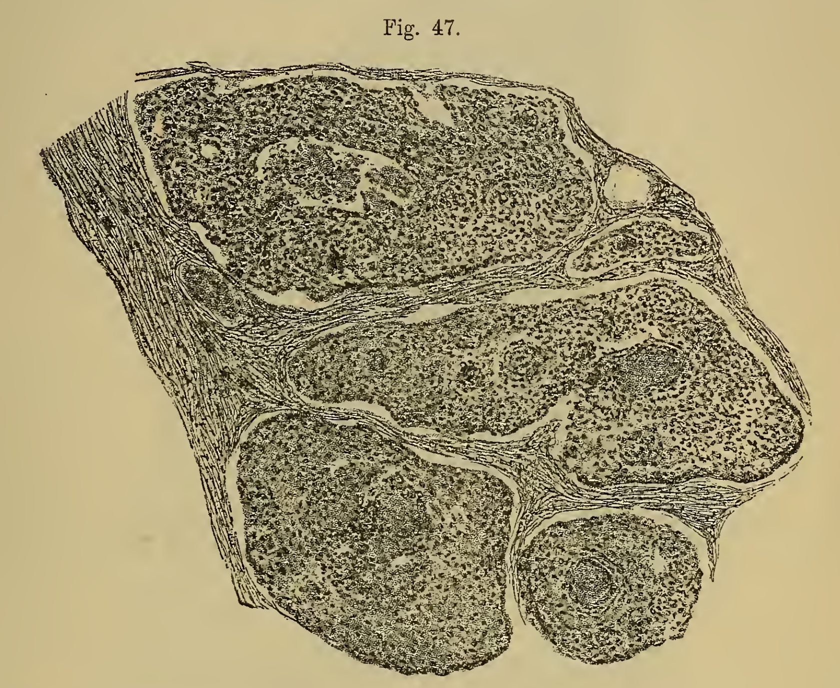


Oesophaguskrebs, Primärtumor. Vergr. Zeiss 16,0. Okular 4.

Hier handelt es sich um ein Cancroid des Oesophagus, der für diese Art der Betrachtung so charakteristisch ist, dass ich ihn auch schon in meinen Zellstudien als Photogramm wiedergegeben habe. Die Fig. 46 ist ein Bild aus dem Primärtumor. Man sieht einen Cancroidzapfen mit mangelhafter, unregelmässiger, aber doch deutlicher Verhornung. An mehreren Stellen sind Cancroidperlen gebildet. Die Matrix liegt deutlich in der Peripherie des Zapfens und die Zellen werden nach der Mitte zu zwiebelschalenförmig zusammengepresst, wo sie als verhornte Epidermisschüppchen gelegen sind. Die Fig. 47 ist die Metastase des Krebses in eine Mediastinaldrüse, nicht sehr weit von dem Primärtumor gelegen. Auch hier sieht man noch eine deutliche Neigung zur Verhornung, aber dieselbe wird viel weniger vollständig erreicht, als im Primärtumor. In dem untersten Zellhaufen rechts und in dem mittleren ist sie am besten zu sehen. Dagegen fehlt sie gänzlich in dem obersten und in dem untersten links. Statt der Verhornung sieht man in der Mitte der Parenchymhaufen eine Masse von Zelltrümmern mit Kernresten, in der es zu einer Verhornung nicht mehr gekommen ist, sondern zu einem Absterben durch Fettmetamorphose. Aber auch hier ist noch immer die Matrix in der Peripherie zu scheiden von dem

Centrum, wo sich die necrotischen Zellen befinden, wenn auch diese Matrix erheblich breiter geworden ist, als in dem Primärtumor. Betrachten wir nun die Fig. 48, die einer Mesenterialdrüse desselben Falles entstammt, so finden wir hier ein ganz anderes Bild. Eine Matrix und ein Centrum ist nicht mehr zu unterscheiden. Matrix ist überall. Die Verhornung fehlt vollständig, sogar die concentrische Anordnung der Zellen ist verloren

Fig. 47.



Mediastinaldrüsenmetastase des Krebses von Fig. 46. Stärkere Anaplasie als der Primärtumor. Vergr. wie Fig. 46.

gegangen, und wo man in dieser Metastase regressive Metamorphose findet (in der Abbildung nicht sichtbar), da ist sie ganz beliebig situirt und besteht in einer Fettmetamorphose der Zellen an willkürlichen Stellen. Betrachtet man die drei Bilder bei stärksten Vergrösserungen, so lässt sich in dem ersten auch noch die blasige Form der Oesophaguszellen erkennen, die schon im zweiten sehr undeutlich ist und im dritten ganz fehlt. Wir haben also auch hier im Primärtumor einen gewissen Grad der Abweichung vom Muttergewebe. In einer nahe gelegenen Metastase ist die Abweichung stärker geworden und in einer entfernteren Metastase ist sie so stark geworden, dass eine Aehnlichkeit mit dem Primärtumor kaum noch zu entdecken sein dürfte. Ja man würde Bedenken tragen, die letzte Metastase noch als Cancroid zu bezeichnen, da alle charakteristischen Eigenschaften eines solchen Tumors fehlen.

In diesen durch die vorangegangenen Beispiele charakterisirten Vorgänge liegt nun eine gesetzmässige Erscheinung, die sich etwa so formu-

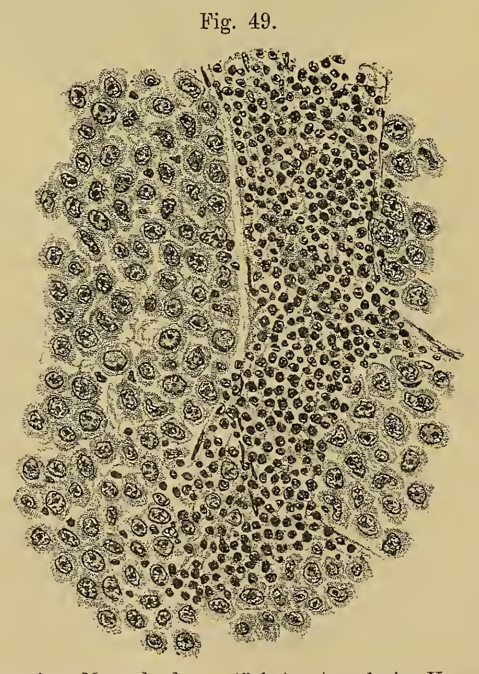
liren lässt: Entweder stimmen die Metastasen mit dem Primärtumor überein oder sie zeigen eine Abweichung von denselben und zwar stets in dem

Fig. 48.



Mesenterialdrüsenmetastase des Krebses von Fig. 46. Stärkere Anaplasie als in der Metastase in Fig. 47 und in dem Primärtumor. Vergr. wie Fig. 46.

Fig. 49.



Lymphdrüsenmetastase eines Magenkrebses stärkster Anaplasie. Vergr. Zeiss 4,0. Okular 4.

Sinne, dass sie sich vom Muttergewebe mehr entfernen in ihrer Structur, als es bereits der Primärtumor tat. Niemals habe ich beobachtet — es wäre das ja an und für sich theoretisch nicht auszuschliessen — dass ein Tumor in der Metastase dem Muttergewebe ähnlicher gesehen hätte, als der Primärtumor. Das kommt meiner Erfahrung nach nicht vor. Es kann also auf diese Weise die Metastase eines Cylinderzellenkrebses einen Medullarkrebs darstellen. Dasselbe kann geschehen, wenn es sich um ein Canceroid handelt, denn auch hier kommen die stärksten Abweichungen immer im Medullarkrebs zusammen, in dem die Zellen jede charakteristische Form verloren haben, jede Verbindung unter einander aufgehobn ist und epitheliale Verbände nicht mehr entstehen. Ich will besonders bemerken,

Fig. 50.



Milzmetastase des Falles wie Fig. 49. Vergr. wie Fig. 49.

dass das nicht eine theoretische Speculation ist, sondern, dass ich Beispiele besitze, wo sich solche Ereignisse zugetragen haben.

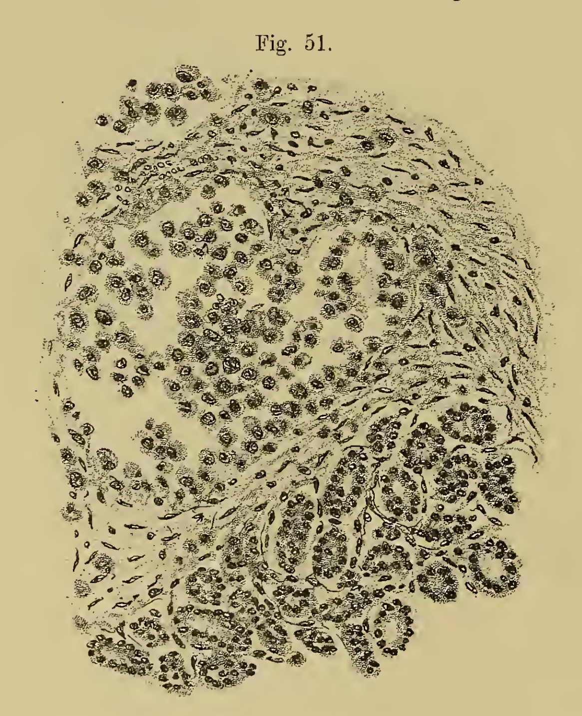
Es setzt das natürlich voraus, dass die Abweichung vom Muttergewebe im Primärtumor nicht schon die stärkste war, d. h., dass der Primärtumor kein Medullarkrebs ist. Denn wenn das der Fall ist, so ist eine Steigerung der Anaplasie nicht mehr möglich und auch die Metastasen müssen sämtlich das Bild des Medullarkrebses haben. Solche Fälle habe ich wiederholt gesehen und möchte diese Erscheinung durch die Figuren 49—51 illustriren.

Der Primärtumor war ein Magenkrebs mit stärkster Abweichung seines Parenchyms vom Muttergewebe. Die Zellen liegen als rundliche Gebilde locker im Gewebe und infiltriren dasselbe, ohne irgendwo in

charakteristischen Zusammenhang zu treten. Dasselbe sieht man in Fig. 49 der Metastase in einer epigastrischen Drüse, von der einzelne Reste noch vorhanden sind. Wiederum das gleiche Bild zeigt eine Milzmetastase (Fig. 50), wo die Zellen zwischen dem Reticulum der Milz liegen und dadurch stellenweise reihenförmig angeordnet zu sein scheinen. Das grosse Gefäss in der Mitte gehört der Milz an, ebenso die kleinen Zellen, die unten in der Figur zu sehen sind. In gleicher Weise stellt sich nun auch die Fig. 51 dar. Die Carcinomzellen liegen locker und ohne Zusammenhang in einem erweiterten Lymphgefäss des Pankreas, während unten noch Drüsenschläuche des Pankreas sichtbar sind.

Es würde nur zu Wiederholungen führen, wollte man nun dasselbe für alle Formen der Carcinome der verschiedenen Organe ausführen, und man

Fig. 51.



Pankreasmetastase des Falles wie Fig. 50 und 49. Vergr. wie Fig. 49.

wird sich an diesen Beispielen um so eher genügen lassen, als durch sie in der Tat alles Charakteristische gesagt ist, was sich practisch vorfindet und ausserdem bei der Besprechung des Parenchyms der Primärtumoren schon eine ausführlichere Darstellung vieler Tumoren gegeben wurde.

Was nun von den Metastasen gesagt wurde, gilt auch in derselben Weise von den Recidiven. Auch diese können dem Primärtumor vollkommen gleichen, sie können aber auch von ihm abweichen und tun es dann stets in dem Sinne, wie auch die Metastasen, dass sie von dem Muttergewebe mehr verschieden sind als der Primärtumor. Das Recidiv

eines Mastdarmkrebses, der die deutliche Form eines Cylinderzellencarcinoms hatte, wird nicht Becherzellen enthalten. Das Recidiv eines Cancroids wird der normalen Epidermis nicht ähnlicher sein, als der Primärtumor es war.

Man wird darüber nicht sonderlich in Erstaunen versetzt sein, wenn man sich vergegenwärtigt, was ein Recidiv ist. Als ein solches bezeichnet man das Auftreten einer Geschwulst an der Stelle der Operation entweder nach vollkommener Vernarbung der Wunde oder noch bevor dieselbe sich geschlossen hat. Natürlich setzt das voraus, dass der Primärtumor, soweit makroskopisch sichtbar, entfernt war, d. h., wie man zu sagen pflegt, dass im Gesunden operirt war. Tritt nun an dieser Stelle eine neue Geschwulst auf, so besagt das, dass für das blosse Auge unsichtbare Geschwulstzellen im Gewebe zurückgeblieben waren. In Wirklichkeit ist also ein solches Recidiv nichts anderes, als eine Metastase in unmittelbarer Nähe der primären Geschwulst.

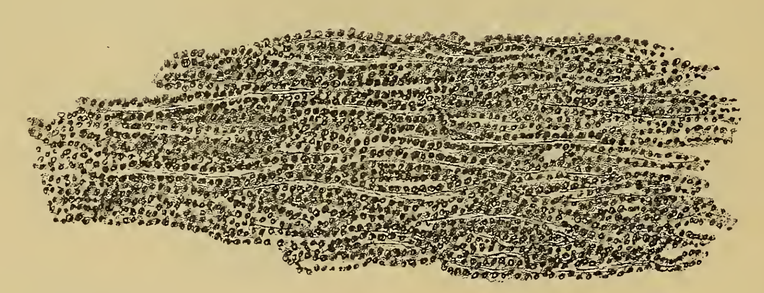
In früherer Zeit gab es auch andere Recidive. Als man noch die Geschwülste aus den Organen herausschälte, z. B. aus der Mamma, ohne die ganze Milchdrüse zu entfernen, da konnte aus den zurückbleibenden Teilen sich ein neuer Primärtumor entwickeln. Die Form eines solchen Recidivs stand natürlich in keinerlei Beziehung zu dem ersten Primärtumor. Seit aber Waldeyer (19) in seinen klassischen Arbeiten gezeigt hat, dass stets das ganze Organ die Neigung zur Geschwulstbildung besitzt, haben sich die Chirurgen bemüht, wo es irgend anging, das ganze Organ zu entfernen. Wenn ein Carcinoma mammae auch noch so klein ist, so amputirt man stets die ganze Mamma. Dadurch sind solche recidivirenden Primärtumoren sehr selten geworden und kommen nur noch da vor, wo sich das ganze Organ nicht entfernen lässt, wie z. B. an der Haut oder am Darm, im Magen u. s. w. Hier kann es also gelegentlich auch vorkommen, dass das Recidiv dem Muttergewebe ähnlicher sieht, als der Primärtumor, da es sich um die zweite Bildung eines Primärtumors handelt, der mit dem ersten nicht mehr in organischem Zusammenhang steht.

Capitel VI.

Ueber das Stroma der bösartigen Geschwülste.

Obwohl das Stroma nicht derjenige Bestandteil der Tumoren ist, der ihr Wesen ausmacht, so hat es doch vielfach im Vordergrund der Betrachtung gestanden und hat zur Namengebung der Geschwülste häufig allein beigetragen. Wir sahen schon, dass Virchow die Sarcome von den Carcinomen hauptsächlich nach der Entwickelung des Stromas und der Intercellularsubstanz unterschied. Die Carcinome hatten vor allem ein Stroma, die Sarcome eine Intercellularsubstanz. Jedoch lässt sich nachweisen, dass auch die Sarcome ein Stroma besitzen, dass dasselbe nur hinter der Entwickelung des Parenchyms sehr zurückbleibt und häufig nur aus Gefässen besteht. Zudem treten die Sarcomzellen mit dem Stroma durch die Intercellularsubstanz in enge Verbindung, so dass die Scheidung

Fig. 52.

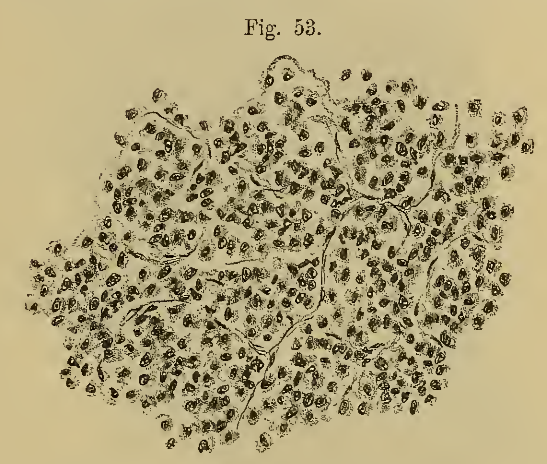


Sarcom des Daumens, reihenförmige Anordnung der Zellen. Deutliches Stroma. Vergr. Zeiss 16,0. Okular 8.

in Stroma und Parenchym manchmal practisch Schwierigkeiten haben kann. Die Gefässe wird man jedoch niemals vermissen, in den meisten Fällen findet man auch neben denselben ein feines netzförmiges Bindegewebe, das dem Tumor als Stützsubstanz dient. Fig. 52 zeigt ein Sarcom des Daumens eines älteren Mannes. Die kleinen runden Parenchymzellen sind reihenförmig angeordnet und bei genauerem Zusehen findet man zwischen den Reihen ganz feine langgestreckte Bindegewebsfibrillen. Wenn diese durch Querfasern mit einander in Verbindung treten, so kann eine Art von

alveolärem Bau entstehen. Allerdings handelt es sich dabei nicht wirklich um Alveolen sondern nur um ein feines Netzwerk, das die Geschwulst durchsetzt, etwa wie die Traberkel die Milz. In Fig. 53 ist z. B. ein Sarcom mit einem solchen feinen Netzwerk abgebildet, das der Nebenniere eines neugeborenen Kindes entstammt. Man könnte im Zweifel sein, ob man einen solchen Tumor nicht ein Carcinom nennen soll. Indessen waren mehr oder weniger geschlossene Räume nicht vorhanden. Die feinen Fasern sind wirklich Fasern und nicht Querschnitte von Wandungen. Die Zellen liegen darin untereinander verbunden, so dass sie sich nicht, wie beim Carcinom auspressen liessen. Die Zeichnung, die realistisch nach dem Präparat angefertigt ist, lässt von letzterem nur wenig sehen, da die Fäulniss des Leichenmaterials den Zusammenhang der Zellen gelockert hat. Aber gerade dadurch ist vielleicht das Stroma deutlicher hervorgetreten.

Fig. 53.



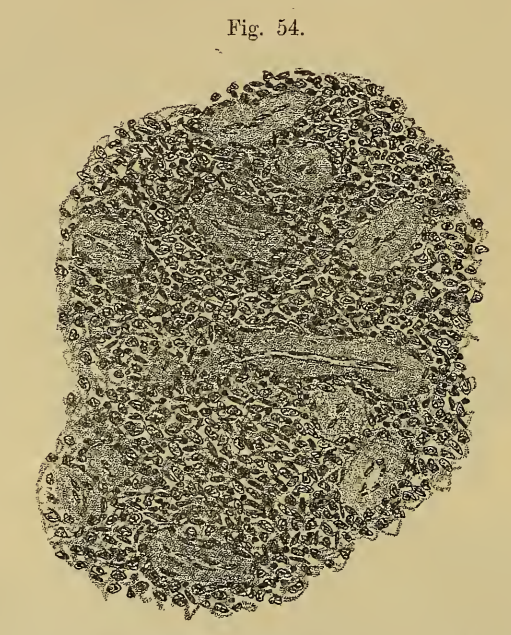
Sarcoma suprarenale. Feines Stroma. Vergr. Zeiss 4,0. Okular 4.

In einzelnen Sarcomen entwickelt sich das Stroma so stark, dass man sich verpflichtet gefühlt hat, diesen einen besonderen Namen zu geben, als Alveolarsarcome. Doch sind dies meist Tumoren, die man ebensogut zu den Carcinomen rechnen kann und muss, wenn die Zellen nicht durch eine Intercellularsubstanz miteinander verbunden sind. Ist jedoch diese Intercellularsubstanz vorhanden, so bilden sich Tumoren, die nur bei schwacher Vergrösserung Carcinomen gleichen, bei stärkeren aber und geeigneten Färbemetoden sich deutlich als Sarcome erweisen. Dahin gehören z. B. die Sarcome der Hoden, die sich aus den grossen Zwischenzellen entwickeln (50) und die Sarcome der Hautnaevi.

Zuweilen bildet sich das Stroma in Sarcomen besonders aus, indem es einen von dem übrigen Sarcomgewebe differenten Charakter annimmt. Eine solche Veränderung ist in der Regel an die Umgebung der Gefässe gebunden und stellt sich entweder als ein degenerativer Process dar, oder als eine gesonderte Gewebswucherung.

Der erste Vorgang ist in Fig. 54 wiedergegeben. Es handelt sich um ein subcutanes Sarcom der Wange von geringer Ausdehnung. Um jedes Gefäss befindet sich eine hyaline Scheide von erheblicher Dicke, die sich mit saueren Anilinfarben intensiv färbt. Das Sarcom hatte dadurch einen ganz eigentümlichen Charakter angenommen, und schon bei schwacher Vergrösserung fielen die Querschnitte der Gefässe mit ihren hyalinen Scheiden auf durch ihre Aehnlichkeit mit Riesenzellen. Solche hyalinen Gebilde im Stroma, die teils als Umwandlungsproducte, teils als secernirte Massen aufzufassen sind, liegen durchaus nicht immer in innigem Zusammenhang mit den Gefässen, sondern finden sich auch an anderen Stellen des Stromas.

Fig. 54.



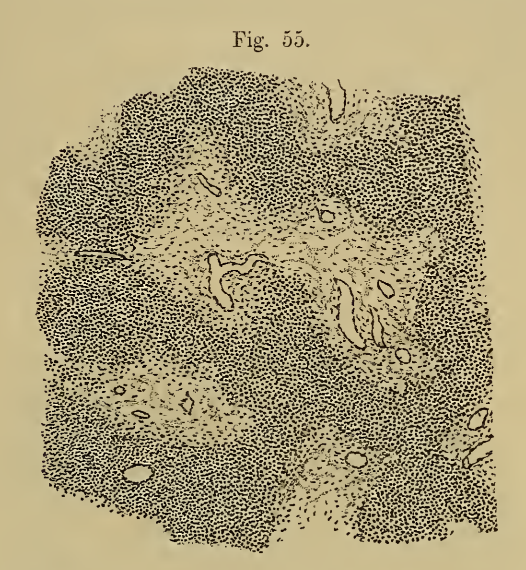
Sarcoma cutis. Hyaline Degeneration der Gefässscheiden. Vergr. Zeiss 4,0. Okular 4.

Sie geben den Tumoren nicht selten ein äusserst charakteristisches Aussehen, so dass man ihnen früher besondere Namen beigelegt, und sie zu Geschwulstgruppen zusammengezogen hat. Es waren das die Siphonome und die Cylindrome, von denen wir heute wissen, dass sie ganz verschiedenen Geschwulstarten angehören können, den Sarcomen, den Carcinomen, endothelialen Mischgeschwülsten u. s. w.

Bei dem zweiten Vorgang nimmt das Stroma den Charakter eines besonderen Gewebes an, z. B. von Schleimgewebe, wie bei manchen endothelialen Geschwülsten. Ein solches Bild ist in Fig. 55 gegeben. Immer um die Gefässe herum liegt das Schleimgewebe und dadurch besteht ein gewisser Gegensatz zu den perithelialen Sarcomen, wo diese Beziehung zu den Gefässen häufig eine Umgekehrte ist, nämlich dass sich das Schleimgewebe an den den Gefässen entfernten Partien entwickelt oder überhaupt keine

bestimmte Beziehung zu den Gefässen erkennen lässt (vergl. Fig. 25). Beides sind zweifellos Myxosarcome, aber von ganz verschiedener Bedeutung. Auch ist dieser Zustand nicht zu verwechseln mit einer myxomatösen Degeneration des Gewebes, von der später noch die Rede sein wird. Es liegt hier

Fig. 55.



Myxosarcoma orbitae pueri 3 ann. Vergr. Zeiss 16,0. Okular 4.

Fig. 56.



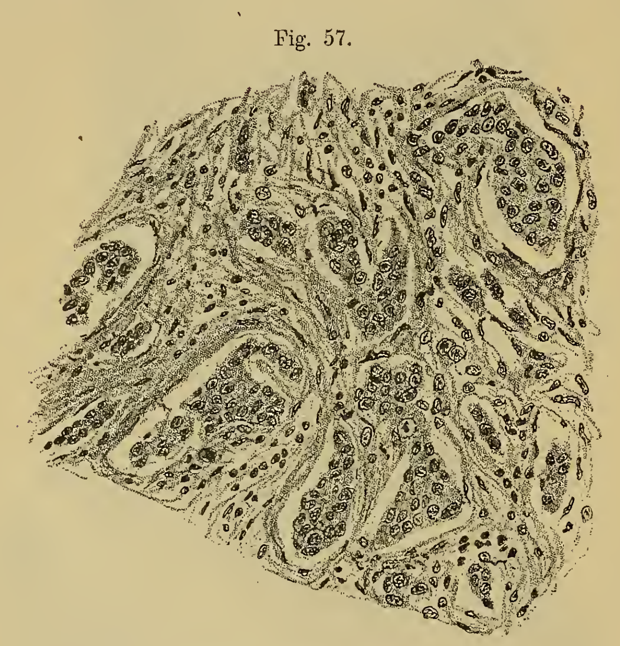
Carcinoma oesophagi mit sehr grossen Alveolen. Vergr. Zeiss 16,0. Okular 4.

kein degenerativer Process vor, sondern die Bildung eines besonderen Gewebes, das seiner Lage und seinem Verhalten nach zum Stroma gehört.

Seiner stärkeren Entwickelung entsprechend ist das Stroma der Carcinome von grösserer Bedeutung. Ist das Stroma im Carcinom nur wenig

entwickelt, so entstehen die weichen Geschwülste, von häufig fast zerfliesslicher Consistenz, die den alten Anatomen die Erinnerung an die Gehirn- oder Rückenmarkssubstanz wachrief, und die man deshalb bis in die neueste Zeit hinein als Medullarkrebse oder Encephaloide bezeichnet. Ist dagegen das Stroma besonders derb und fest, in grosser Mächtigkeit entwickelt, so dass das Parenchym hinter dem Stroma zurücktritt, so bezeichnet man das als einen Skirrhus. Es hat lange gedauert, bis man wusste, dass diese Tumoren zu den Krebsen zu zählen seien, und in den älteren Beschreibungen findet man viele derselben unter dem Tumor fibrosus abgehandelt, wobei auch zuweilen eine besondere Malignität solcher Fibrome verzeichnet wurde. Die Parenchyminseln in einem solchen Tumor sind von sehr verschiedener

Fig. 57.



Skirrhus mammae. Vergr. Zeiss 4,0. Okular 4.

Grösse, meist klein und unansehnlich, zuweilen aber auch gross wie in der Fig. 56, einem Skirrhus des Oesophagus. Doch kann in einem und demselben Tumor die Grösse der Parenchyminseln sehr wechseln, so dass der eine Teil rein fibrös, der andere deutlich carcinomatös erscheint. Eine durchgreifende Eigenschaft aller Skirrhen ist die starke narbige Retraction, die in dem Bindegewebe stattfindet, so dass das Resultat stets eine Verkleinerung der Organe darstellt. Der Skirrhus des Magens z. B. führt zur Bildung eines so kleinen Organs, dass dasselbe zuweilen keinen $^1/_2$ Liter Flüssigkeit mehr fasst. Der Pylorus wird der Cardia genähert und ist von dieser oft nur noch wenige Centimeter entfernt. Da sich die Skirrhen ausserdem gewöhnlich flächenartig ausbreiten und nicht fungös über die

Oberfläche hervorragen, so gehört eine gewisse Ueberwindung dazu, sie überhaupt zu den Tumoren zu rechnen. Die histologische Untersuchung aber verweist sie in dieses Gebiet und in Wirklichkeit benehmen sie sich auch wie Carcinome dadurch, dass sie auf die Umgebung übergreifen und Metastasen in den Lymphdrüsen machen können. Diese Metastasen sind entweder wieder skirrhös, oder sie können auch mehr den medullären Charakter tragen, indem sie weniger Bindegewebe entwickeln.

Sehr eigentümlich verläuft auch der Skirrhus der Mamma. Die histologische Structur entspricht dem, was vorher gesagt wurde. Auch hier sind die Parenchyminseln von sehr verschiedener Grösse, sie bestehen aus grösseren Gruppen, daneben aber auch aus einzelnen in das dichte Bindegewebe eingelagerten Zellen (Fig. 57). Das charakteristische ist auch hier wieder die starke Entwickelung des Stromas. Makroskopisch gleicht der Process durchaus einer retrahirenden Entzündung. Die Mamma wird kleiner, die Warze zieht sich trichterförmig ein. Auf einem Durchschnitt sieht man nichts als ein strahliges, derbes Narbengewebe, das bis in das Fettgewebe, oder sogar bis in die Muskulatur reicht. Erst die mikroskopische Betrachtung lässt die krebsige Natur erkennen. Metastasen, die sich entwickeln, zeigen dieselben Eigenschaften, wie diejenigen anderer Skirrhen.

In vielen Fällen sind in den Carcinomen die Gefässe besonders stark entwickelt, zahlreich und weit, mit verhältnissmässig dünnen Wandungen. Diese Gefässe geben sehr häufig Veranlassung zu Blutungen, aber auch schon ohne solche erscheinen diese Art Tumoren wie ein cavernöses Gewebe strotzend von Blut. Daher wurden sie von den alten Anatomen als Fungus haematodes bezeichnet. Der Fungus haematodes ist indessen nicht, wie der Skirrhus eine besondere Form des Krebses, sondern eine meist lokale Erscheinung, indem die Gefässentwickelung in einzelnen Tumoren eine besondere Mächtigkeit erreicht. Indessen habe ich auch Fälle gesehen, wo der Primärtumor und sämtliche Metastasen die besondere Entwickelung der Blutgefässe ausgebildet zeigten.

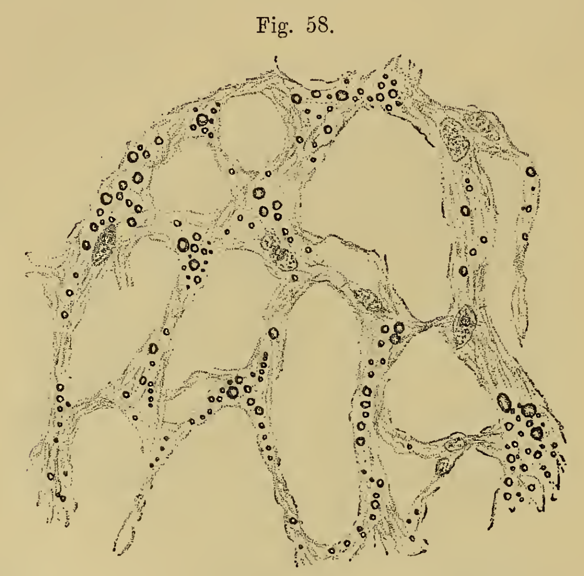
Zwischen Medullarkrebs und den Skirrhen giebt es nun alle möglichen Uebergänge, die zu den verschiedensten histologischen Bildern führen können, und auch schon makroskopisch zum Ausdruck kommen. Jedoch werden die Formen, die sich entwickeln, besonders dadurch zu einer fast unendlichen Mannigfaltigkeit gebracht, dass sich gleichzeitig mit den regressiven Metamorphosen im Parenchym auch solche im Stroma abspielen.

Die häufigste dieser regressiven Veränderungen ist hier wie dort die Fettmetamorphose. Fig. 58 giebt das allen Mikroskopikern wohlbekannte Bild eines ausgepinselten Krebsstromas wieder, nach einem frischen Präparat gezeichnet. Man sieht, dass die Fetttröpfchen ganz regellos in dem Stroma liegen und keine bestimmte Beziehung zu den im ganzen noch wohlerhaltenen Kernen erkennen lassen. Indessen ist das nur der Anfang der

Fettmetamorphose. Im weiteren Verlauf findet eine Einschmelzung des fettig umgewandelten Stromas statt, so dass die Zerstörung ungefähr mit der des Parenchyms Schritt hält und dieser nur um Weniges folgt, so dass um die ganz zerstörten Parenchyminseln gewöhnlich noch einige Reste des Stromas sichtbar sind.

In solchen Geschwülsten, die stark ulcerirt sind und an einer äusseren Oberfläche liegen, kommt es neben dem fettigen Zerfall und über diesen hinaus auch zur gangränösen Zerstörung, wobei wiederum das Stroma sich als resistenter erweist, als das Parenchym. Die betroffenen Geschwulstteile, gleichgültig ob Carcinom oder Sarcom, werden in eine fetzige, schmierige

Fig. 58.



Fettmetamorphose des Stromas eines Carcinoms. Vergr. Zeiss 4,0. Okular 4.

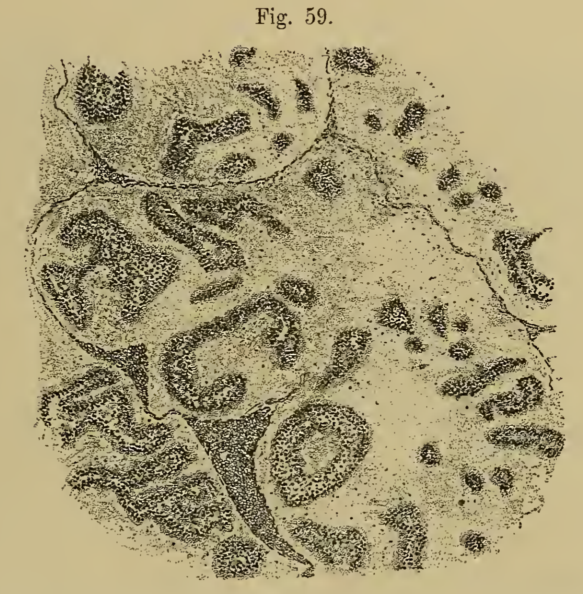
Masse umgewandelt von unbestimmter schwarzgrüner oder grauroter Farbe. In diesen Massen findet man keine distinkten zelligen Elemente mehr, aber die makroskopisch sichtbaren fädigen oder zottigen Gebilde in solchen Teilen lassen sich mikroskopisch immer noch als Reste des Stromas nachweisen. Bei Tumoren des Magens tritt zu der gangränösen Zerstörung und Fäulnis noch die Selbstverdauung hinzu, die auch wieder das Parenchym stärker angreift, als das Stroma. Es entwickelt sich jedoch hier ein besonderer Unterschied zwischen den Sarcomen und Carcinomen, dadurch, dass erstere vom Magenepithel bedeckt sind, welches die Geschwulst vor der Einwirkung der Verdauung schützt, während letztere aus dem Epithel hervorgehen, also an Stelle desselben treten und so direct der Verdauung ausgesetzt sind.

Neben der fettigen Metamorphose ist es besonders die hyaline Umwandlung, die an dem Stroma sich einstellt. Beim Sarcom wurde dieselbe

schon oben im Zusammenhang mit den Gefässen erwähnt. Sie kann jedoch auch in diesen Geschwülsten eine weitere Ausdehnung gewinnen, gewöhnlich im Anschluss an den Zerfall des Parenchyms, so dass ganze Abteilungen in dieser Weise verändert sind. Im Carcinom ist das Parenchym, wie die Fig. 59 zeigt, dazwischen oft wohl erhalten, und die Gefässe bleiben häufig intact. Es sind dieselben als feinste Capillaren sichtbar, die sich stellenweise lakunenartig erweitern.

Wenn ich die Metamorphose eine hyaline nannte, so ist das im weitesten Sinne des Wortes zu nehmen, nämlich als die Bildung einer glasigen Substanz. Chemisch und mechanisch verhält sich dieselbe durch-

Fig. 59.



Carcinoma mammae mit hyaliner Degeneration des Stromas. Vergr. Zeiss 16,0. Okular 4.

aus verschiedenartig. Bald neigt sie mehr dem Schleim, bald mehr dem Amyloid zu, und zeigt die erheblichsten Differenzen gegenüber der Einwirkung von Essigsäure und Kalilauge, die sie bald lösen, bald wenig angreifen, bald aufhellen und bald Niederschläge in ihnen hervorrufen.

Auch den Farbstoffen gegenüber verhält sich diese Substanz nicht gleichmässig. Zuweilen zeigt sie die Eigenschaften des modernen „Hyalins", das sich mit sauren Anilinfarben intensiv färbt. Zuweilen neigt sie mehr der Schleimsubstanz zu und färbt sich mit Haematoxylin. Das ist besonders der Fall in den eigentlichen Colloid- oder gelatinösen Krebsen des Mastdarms, des Magens, der Gallenblase, der Mamma, bei denen nicht nur die Parenchymzellen der colloiden und myxomatösen Metamorphose verfallen, sondern auch das Stroma sich an der Umwandlung beteiligt. In seltenen Fällen giebt das Stroma ausgesprochene Amyloid-

reaction, wenigstens durch Anilinfarben und reines Jod. Diejenigen Fälle, bei denen auch die Jodschwefelsäure-Reaction gelingt, sind äusserst selten und gehören meist nicht den bösartigen Tumoren an, höchstens noch den Sarcomen. In manchen Fällen hat die hyaline Substanz überhaupt nicht die Neigung irgend eine Farbenreaction zu geben, d. h. sie bleibt fast ganz ungefärbt. So war es auch in dem Tumor, dem die Figur 59 entstammt. Auch in den gefärbten Präparaten bleibt die Substanz fast wasserhell und nimmt höchstens mit Eosin einen ganz leichten rosa Schimmer an oder wird blassgelb bei Einwirkung von Pikrinsäure.

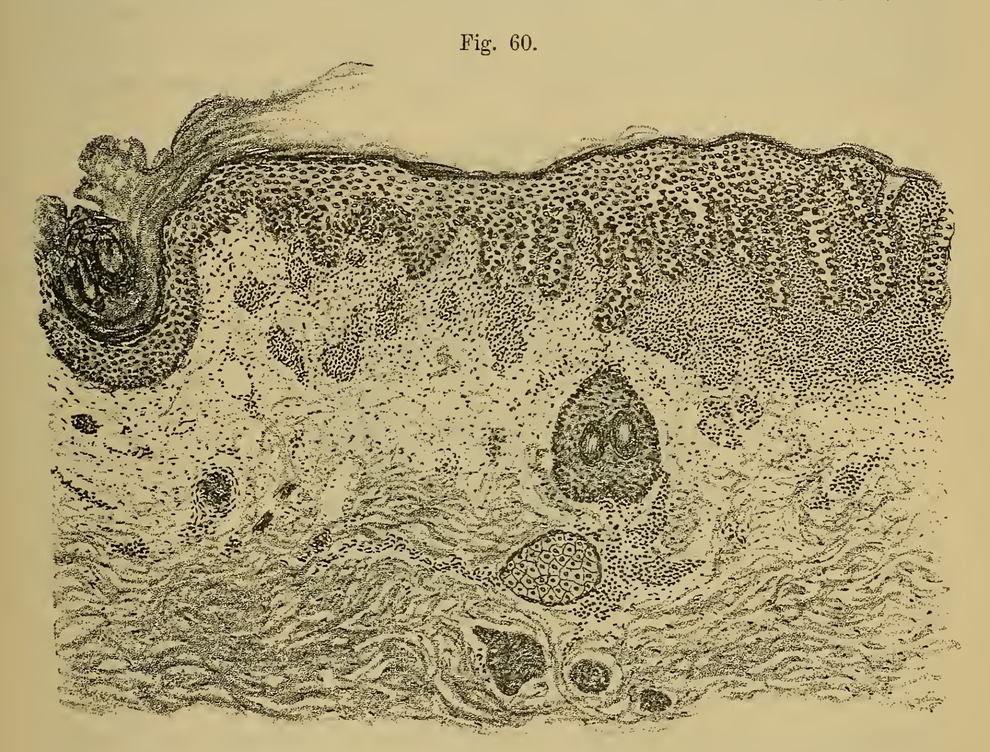
Seit langem ist es bekannt, dass das Stroma der Geschwülste eine kleinzellige Infiltration zeigt und es ist viel gestritten worden über die Herkunft und Bedeutung derselben. Virchow fasste diese kleinen Zellen des Stromas als die jungen Krebszellen auf, und leitete daher seine Theorie von der Entstehung der Carciomzellen aus dem Bindegewebe. Die feineren Untersuchungsmethoden haben dieser Anschauung ein Ende gemacht. Man kann überall die kleinen Stromazellen von den Carcinomparenchymzellen unterscheiden und Uebergänge zwischen beiden giebt es nicht. In der Zeit, als die Emigrationstheorie Cohnheim's regierte, sah man natürlich in den kleinen Zellen ausgewanderte Leukocyten. Indessen hatte Virchow schon nachgewiesen, dass die Zellen an Ort und Stelle durch Wucherung entstehen können und ist bei dieser Anschauung auch bis jetzt geblieben. Grawitz (140) hat die betreffenden Zellen aus der Intercellularsubstanz durch Erwachen seiner Schlummerzellen entstehen lassen und ich habe schon an anderer Stelle (141) diese Anschauung ausführlich widerlegt.

Man kann sich nun in der Tat durch das Vorhandensein von Mitosen leicht überzeugen, dass Wucherungen an Ort und Stelle stattfinden. Diese Mitosen haben den Typus der Lymphocyten, selten den des Bindegewebes und der Endothelien. Daraus kann man schliessen, dass die grösseren Mitosen des Bindegewebes zur Vermehrung des Stromas, die kleineren der Lymphocyten zur Verstärkung der Infiltration beitragen. Es wäre jedoch unrichtig anzunehmen, dass alle diese kleinen Infiltrationszellen durch Mitose entstanden seien, vielmehr lässt sich mit Sicherheit nachweisen, dass ein Austausch mit den gleichartigen Zellen in den Gefässen stattfindet. An den infiltrirten Partieen findet man gerade so, wie im gewöhnlichen Granulationsgewebe, in den Gefässen zahlreiche polynukleäre Leukocyten und Lymphocyten und gelegentlich kann man solche Zellen finden, die gerade fixirt wurden, als sie durch die Wand des Gefässes hindurchschlüpften. Die Emigration besteht also neben der Proliferation und es mögen Zellen sowohl aus den Gefässen in das Stroma, als auch umgekehrt aus dem Stroma in die Gefässe wandern.

Nun muss man aber zweierlei unterscheiden. Die Infiltration kann der Ausdruck einer Entzündung sein, hervorgebracht durch mechanische, chemische, oder thermische Einflüsse von aussen, oder durch bacterielle

Reize beim eitrigen Zerfall und der Gangrän, oder sie kann, soweit man nachweisen kann von solchen Ursachen unabhängig sein. Im ersteren Falle steigert sie sich zuweilen bis zur Phlegmone und findet sich vorzugsweise an solchen Tumoren, die an einer Oberfläche liegen. Die Infiltration besteht dann ausser aus Lymphocyten auch aus polynukleären Leukocyten. Natürlich ist eine solche Ansammlung von Zellen ganz unabhängig von der Art des Tumors und findet sich ebensogut bei gutartigen, wie bei malignen Tumoren. Die zweite Form drückt dagegen einen besonderen Zustand des Stromas aus, der von solchen Entzündungserscheinungen unabhängig ist, und

Fig. 60.



Paget's Krankheit. Links normale Haut, rechts Carcinomentwickelung.
Vergr. Zeiss 16,0. Okular 4.

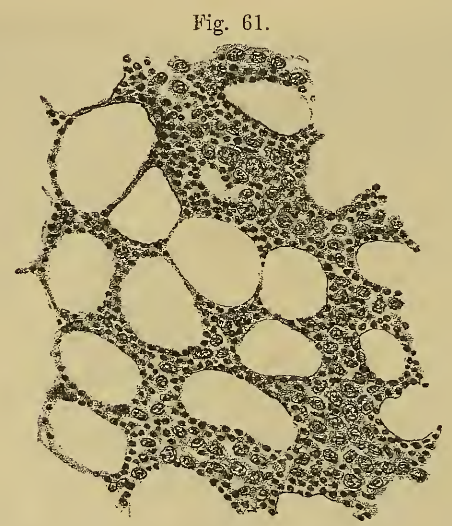
sich vorzugsweise an der Wachstumsgrenze zwischen Tumor und Gewebe vorfindet. Am charakteristischsten ist dieser Infiltrationswall bei Carcinomen, wovon die Figur 60 ein gutes Beispiel giebt. Es handelt sich um ein beginnendes Carcinom der Haut in der Gegend der Mamma, die sogenannte Paget'sche Krankheit, die bekanntlich mit einem jahrelang dauernden Ekzem beginnt und später zu typischem Krebs wird.

Karg (142), dem ich auch das vorstehende Präparat verdanke, hat nachgewiesen, dass diese eigentümliche Affection schon in der Zeit krebsig ist, wo sie noch Ekzem zu sein scheint, und ich kann mich seinen Ausführungen in dieser Beziehung nur anschliessen. In der Figur 60 sieht

man links im Wesentlichen normale Epidermis, nach rechts nimmt die Carcinomentwickelung allmälig zu und mit dieser auch die kleinzellige Infiltration, die bei starker Vergrösserung fast ausschliesslich Lymphocyten mit zahlreichen Mitosen erkennen liess.

Bei Carcinomen, die sich mehr in die Tiefe erstrecken und schliesslich in dem Gewebe und den Lymphspalten fortwuchern, findet man die Lymphocyten als Vorläufer und es ist wohl verständlich, dass einzelne Forscher auf die Vorstellung gekommen sind, dass diese Lymphocyten zuerst das Gewebe auflockeren, damit nun die Epithelien in die Tiefe wachsen können. Ich sehe jedoch in diesem Zellwall nicht eine Ursache, sondern eine Wirkung. Die Zellen sind der Ausdruck für den Kampf des Gewebes gegen die vordringenden Krebszellen. Darauf werden wir später noch zu-

Fig. 61.

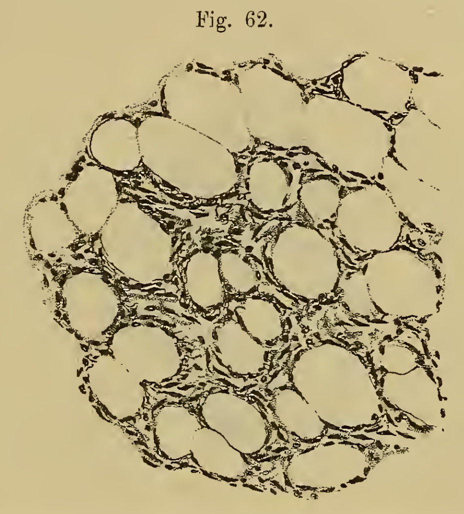


Vordringen eines Carcinoma mammae im Fettgewebe. Leukocytenwall.
Vergr. Zeiss 4,0. Okular 4.

rückkommen, und hier möchte ich nur noch auf ein Bild hinweisen, welches diese Infiltration besonders schön zeigt, das ist die Infiltration des Fettgewebes, wenn das Carcinom zwischen seine Zellen vordringt. Die Fig. 61 zeigt von rechts her das Vorwachsen des Krebses und zwar an der Grenzzone, wo sich zwischen den Carcinomzellen schon Lymphocyten befinden. Nach links hin bleiben nur noch Lymphocyten übrig, die die Fettzellen comprimiren, dadurch, dass sie sich zwischen ihnen festsetzen. In ähnlicher Weise wachsen sämtliche Tumoren in das Fettgewebe, dadurch, dass sich die Geschwulstzellen zwischen die Fettzellen drängen und diese comprimiren. So zeigt die Fig. 62 das Vordringen eines Spindelzellensarcoms in das Fettgewebe des Mesenterium. Hier fehlt jedoch der Infiltrationswall. Diese ganze kleinzellige Infiltration hat den meisten Forschern so imponirt, dass sich unbewusst die Vorstellung ausgebildet hat, als ob es

ein Carcinom ohne diese Infiltration des Stromas gar nicht gäbe. Das ist nun vollkommen unrichtig und alle allgemeinen Schlüsse, die aus dem Vorhandensein dieser Infiltration auf die Aetiologie, die Histogenese oder gar auf die Diagnose der Carcinome gezogen werden, sind mindestens als einseitig zu betrachten, denn sie würden im günstigsten Falle nur auf einen Teil der Tumoren passen. Denn so häufig auch die Infiltration ist, so darf man nicht vergessen, dass sie in gar nicht seltenen Fällen vollkommen fehlen kann, ja, es ist das den Deutungen einiger Autoren gegenüber (143 bis 152) mit mehr Nachdruck zu betonen, als es sonst wohl nötig wäre. Es giebt Carcinome, bei denen sich weder im Innern des Tumors noch an der Wachstumsgrenze irgend wo ein infiltrirtes Stroma befindet. Gerade im Gegensatz zu der oben abgebildeten Fig. 61 kann man genau dasselbe

Fig. 62.



Vordringen eines Spindelzellensarcoms in das Fettgewebe des Mesenteriums.
Vergr. Zeiss 16,0. Okular 8.

Bild, nur ohne die kleinen Rundzellen wahrnehmen. Die am meisten vorgeschobenen Zellen der Geschwulst sind grosskernige Carzinomzellen und gleich daneben findet man normales Fettgewebe. Auch ist es wichtig, dass ich an solchen Stellen in den Carcinomzellen Mitosen gefunden habe, damit nicht jemand einwenden könne, es habe in solchen Fällen eine ruhende Stelle der Geschwulst der Beobachtung unterlegen, und die Infiltration sei vielleicht früher dagewesen und sei nun verschwunden.

Wie oben schon gesagt, halte ich entschieden dafür, dass die kleinzellige Infiltration die Folge eines Reizes ist, der von dem Tumor ausgeht, vielleicht direct oder indirect von seinen Zellen selbst.

Dass die Geschwulstzellen in mancher Beziehung Reize auf dasStruma ausüben können, die einen bestimmten anatomischen Ausdruck finden, lässt sich z. B. an den Riesenzellen im Stroma mancher Carcinome aufs schönste

nachweisen. Es soll hier nicht von Riesenzellen die Rede sein, die durch ein gleichzeitiges Vorkommen von Tuberkulose und Krebs entstanden sind. Nachdem man eine Zeit lang geglaubt hat, dass sich diese beiden Krankheiten gegenseitig ausschliessen, hat es einiger Arbeiten bedurft (153), um das gleichzeitige Vorkommen beider ausser Frage zu stellen. In Wirklichkeit finde ich bei einem Material von 1400—1500 Sectionen jährlich in jedem Jahre einige solche Fälle. Aber ich erkläre ausdrücklich, dass ich dies nur als eine zufällige Combination von zwei Krankheiten auffasse, die an und für sich garnichts miteinander zu tun haben. Also von diesen tuberkulösen Riesenzellen soll hier nicht die Rede sein, sondern von denjenigen, die von verschiedenen Autoren ganz richtig als Fremdkörperriesenzellen aufgefasst worden sind (121, 154—156). Diese Riesenzellen sind in Krebsen garnicht selten, aber sie finden sich nur in der Nachbarschaft solcher Partien, die wirklich als Fremdkörper wirken können, die

Fig. 63.



Fremdkörperriesenzellen im Stroma eines Narbencarcinoms. Vergr. Zeiss 4,0. Okular 4.

gänzlich oder doch zum grössten Teil abgestorben sind und entweder verkäst oder verhornt sind. Die Fig. 63 giebt zwei solche Riesenzellen wieder, die aus jenem eigentümlichen Narbencarcinom stammen, das schon in Fig. 6 abgebildet war und bei dem eine unregelmässige fast totale Verhornung der einzelnen Krebskörper eingetreten war.

Der Unterschied solcher Riesenzellen von denjenigen im Parenchym der Carcinome und in den Knochensarcomen wurde schon im Cap. IV besprochen, und ich muss gestehen, dass ich bei aller Gewissenhaftigkeit nur selten Schwierigkeiten gehabt habe, mich für die eine oder andere Form zu entscheiden. Tritt wirklich an der einzelnen Zelle einmal eine solche Schwierigkeit auf, so entscheidet fast stets die Lage und die Beziehung zu den umliegenden Gebilden.

In dem Stroma der Geschwülste wären endlich noch zweierlei Bestandtheile zu erwähnen, das sind die Amyloidkörper und die Verkalkungen. Die ersten sind durchaus als zufällige und nebensächliche Befunde aufzu-

fassen, die sich hier ebenso darstellen wie gelegentlich in alten Narben, in der Lunge und an anderen Stellen. Dagegen kommt der Verkalkung eine etwas grössere Bedeutung zu. Einmal findet sie sich in dem Stroma von Knochentumoren, sowohl den primären, als auch ganz besonders den metastatischen. Das Stroma einer Krebsmetastase im Knochen kann fast gänzlich aus Knochenbälkchen bestehen, und zwar nicht nur aus solchen, die bereits vorhanden waren und zwischen die der Krebs hineingewachsen ist, sondern auch aus solchen, die neu gebildet wurden, und die dann bei der Maceration als Exostosen und Osteophyten zurückbleiben.

Verkalkungen finden sich aber auch bei solchen Tumoren, die mit den Knochen in gar keiner Beziehung stehen. Es sind hier zunächst die concentrisch geschichteten Kalkkörper zu erwähnen, die sich in den Psammomen, den Psammosarcomen in grosser Zahl, zuweilen auch in Carcinomen vorfinden, die man dann direct als Psammocarcinome bezeichnen kann. Von diesen eigentümlichen Körpern ist es für die Psammome nachgewiesen (269), dass sie aus geschichteten und abgestorbenen Parenchymzellen entstehen. Sie gehören hier nicht dem Stroma an und dasselbe dürfte im Allgemeinen von den Sarcomen gelten. Doch habe ich ein Sarcom des Magens beschrieben (65), in dem Kalkkörper sich befanden, die zweifellos dem Stroma angehörten und die Grösse bis zu einem Hanfkorn erreichten. Auch in Carcinomen gehören die geschichteten Concretionen dem Stroma an. Ich habe sie im ganzen dreimal gesehen. Einmal in einem primären Magencarcinom, das zweite Mal in einem Magencarcinom und dessen sämtlichen Metastasen im Peritoneum, die eine ungewöhnliche Ausdehnung dadurch gewonnen hatten, dass durch eine Gastroenterostomie die Inanition verhindert war. In diesem Falle waren die Tumoren durch einen starken Icterus mit Bilifulvinkrystallen durchsetzt. Das dritte Mal sah ich die Körper in einem Uteruscarcinom.

Ziemlich selten sind ausgedehnte Verkalkungen in bösartigen Tumoren, die mit dem Knochensystem nicht in Zusammenhang stehen. In Wirklichkeit handelt es sich auch hier nicht um Knochenbildung, sondern um eine Kalkablagerung in das Bindegewebe, meist in die Kapsel der Geschwulst, so dass eine Art von Kalkcyste entsteht. Wegen seiner Merkwürdigkeit habe ich besonders einen Fall notirt, wo bei einer 60jährigen Frau ein Nierentumor seit 17 Jahren bestand, der vollkommen in eine solche über einen Centimeter dicke Kalkschale eingehüllt war. In letzter Zeit war derselbe gewachsen und führte durch Metastasenbildung zum Tode. An dem Präparat konnte man die nicht verkalkte frische Wucherung deutlich erkennen. Histologisch stellte der Tumor eine solche Form dar, die man gewohnt ist, mit Grawitz (158) auf versprengte Teile der Nebenniere zu beziehen.

Wenn wir nun so die wesentlichen morphologischen Verhältnisse des Stromas besprochen haben, so wird die Frage entstehen, woher das Stroma

der malignen Geschwülste denn eigentlich komme und wie es entstehe. Man muss hier von vorne herein die Primärtumoren und die Metastasen von einander trennen wegen der wichtigen Frage, ob die Tumoren nur ihr Parenchym oder auch ihr Stroma übertragen.

Es ist zunächst als eine irrige Vorstellung zu bezeichnen, dass jeder maligne Tumor ein wirklich neugebildetes Stroma besitze. Wir finden besonders unter den Carcinomen solche, die keinerlei neues Stroma entwickeln und solche Krebse sind vielfach als infiltrirte, wohl besser als infiltrirende bezeichnet worden. Es sind das stets Carcinome von starker Anaplasie, d. h. solche, deren Parenchymzellen von denen des Muttergewebes eine starke Abweichung aufweisen, meist eine indifferente kugelige Form zeigen und ohne irgend einen Zusammenhang in den Gewebslücken liegen. Solche

Fig. 64.

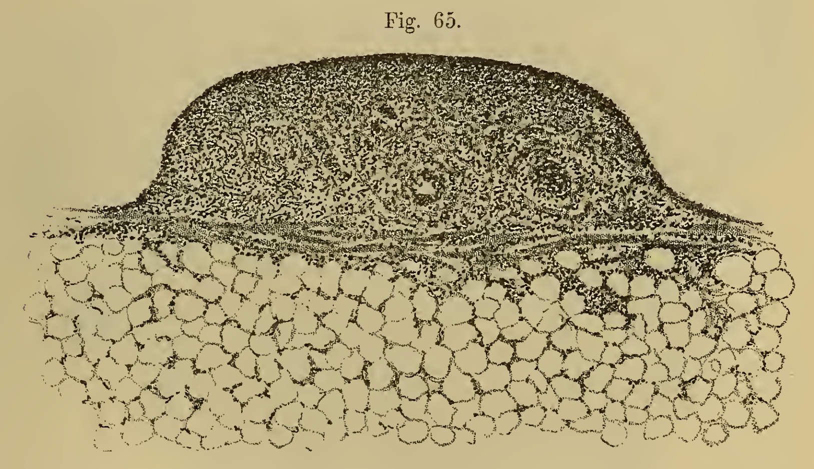


Junge Pleurametastase mit beginnender Vascularisation. Primärer Mammakrebs. Vergr. Zeiss 16,0. Okular 4.

Bilder sind in den Figuren 49 bis 51 abgebildet worden. Natürlich bilden solche Krebse nicht eigentlich Geschwülste, sondern sie stellen, wie das der Name sagt, eine Infiltration der Gewebe mit Krebszellen dar. Das Stroma wird also durch das vorher vorhandene Gewebe gebildet und besteht je nachdem aus Bindegewebe, Fettgewebe, glatter Muskulatur u. s. w. Aber es ist ganz allgemein zu behaupten, dass alle malignen Tumoren in ihren ersten Anfängen kein neugebildetes Stroma besitzen und dass dieses sich erst später, als etwas Accidentelles entwickelt. Besonders deutlich lässt sich das an jungen Metastasen nachweisen, wozu Jenny (121) neuerdings einen werthvollen Beitrag geliefert hat. Bei der Untersuchung der von Hanau (160, 161) erzeugten Carcinome an Ratten konnte er nachweisen, dass die jüngsten Knötchen nur aus einer Gruppe von Parenchymzellen bestehen, in denen Stroma zunächst gänzlich fehlt. Erst im Weiteren ent-

wickelt sich das Stroma aus dem an Ort und Stelle vorhandenen Bindegewebe. Ich habe wiederholt gesehen, dass der Bindegewebswucherung eine Vascularisation des jungen Tumors vorangeht. Fig. 64 zeigt diesen Zustand an einer noch jungen Carcinommetastase auf der Pleura. Das ganze Knötchen besteht aus einer Masse unregelmässig zusammenliegender Zellen, zwischen denen sich als Stützsubstanz allein lacunär erweiterte Capillaren befinden, die mit Blut prall gefüllt sind. Erst bei noch älteren Knötchen wächst Bindegewebe in die Geschwulst hinein, das zunächst dem Verlauf der Gefässe folgte, dann aber auch selbstständig weiter wächst und sich zu einem derberen Stroma entwickelt. Weniger deutlich ist derselbe Process an jungen Sarcomknoten zu sehen, bei denen, wie in Fig. 65, ebenfalls zunächst nur eine Vascularisation vorhanden ist. Die Abbildung entstammt einer hanfkorngrossen Sarcommetastase des Peritoneum.

Fig. 65.



Junges metastatisches Sarcom im Peritoneum. Vergr. Zeiss 16,0. Okular 4.

Man kann nun, wenn man die Primärtumoren mit ihren Metastasen vergleicht, aufs deutlichste nachweisen, dass die Stromabildung bis zu einem gewissen Grade abhängig ist von dem Organ, in dem sich die Geschwulst entwickelt, besonders, wenn das Bindegewebe dieses Organs gewisse charakteristische Eigenschaften besitzt. So besteht das Stroma von Lebermetastasen fast immer aus fein reticulärem Gewebe, entsprechend der normalen Bindegewebsverteilung in der Leber. Nur wenn in der weiteren Entwickelung sehr viel Stroma gebildet ist und hyaline oder sonstige Metamorphosen darin stattfinden, so verliert das Stroma seine charakteristische Eigenschaft. Auch in der Lunge pflegt das Stroma noch lange Zeit die Form der normalen Alveolen beizubehalten, dadurch, dass sich die Lumina mit Krebsmassen anfüllen, wenigstens in den Fällen, wo die Lungentumoren nicht die Lymphspalten infiltriren, sondern in die Alveolen überhaupt durchgebrochen sind.

Besonders charakteristisch ist es, wenn sich eine Metastase in einem grösseren Gefäss entwickelt, wie es z. B. die Fig. 66 zeigt, von einem metastatischen Magenkrebs in der Pfortader. Hier fehlt zunächst das Material zu einer ausgedehnteren Stromabildung, während das überaus wucherungsfähige Endothel zur Verfügung steht. Dieses bildet denn auch lange Zeit das einzige Stroma, selbst wenn die Geschwulst schon eine erhebliche Grösse angenommen hat.

Aus diesen Beispielen geht zur Genüge hervor, dass die Tumoren ihr Stroma an Ort und Stelle bilden können. Es genügt also, wenn bei der Metastasenbildung das Parenchym transplantirt wird, und nichts zwingt uns, anzunehmen, dass mit dem Parenchym gleichzeitig auch Stroma von dem Primärtumor auf die Metastasen übertragen würde.

Fig. 66.



Carcinomatöser Thrombus der Pfortader bei primärem Magenkrebs von Fig. 42. Das Stroma besteht nur aus Capillaren. Vergr. Zeiss 16,0. Okular 8.

Dem stehen nun andere Tumoren gegenüber, die mit einer gewissen Regelmässigkeit an allen Entwickelungsstellen eine Gleichmässigkeit des Stromas zeigen. Es spricht aber diese Gleichmässigkeit nicht gegen die obige Angabe, denn sie bezieht sich vorzugsweise auf die Quantität und nicht auf die Qualität. Nur in Bezug auf die Infiltration, die in jedem Organ zustande kommen kann, ist auch zuweilen die Qualität des Stromas in den Primärtumoren und den Metastasen übereinstimmend.

Was zunächst die Tumoren betrifft, die schon im Primärtumor kein neues Stroma erzeugen, so verhalten diese sich auch in den Metastasen ganz ebenso, d. h. sie bilden auch hier kein neues Stroma. Wo die Parenchymzellen sich auch ansiedeln, überall verdrängen sie nur die Parenchymzellen der Organe und setzen sich an deren Stelle, indem sie die Lymph-

spalten durch ihre stärkere Wucherung auseinanderdrängen. Aber es giebt auch solche Tumoren, die in allen Geweben eine starke Wucherung zur Stromabildung anregen, was sich dann gelegentlich auch durch das Vorhandensein von Kernteilungsfiguren in dem Stroma documentirt. Dahin gehören z. B. die Skirrhen, die zuweilen überall skirrhöse Metastasen machen. Dass es hiervon Ausnahmen giebt, wurde schon oben erwähnt, und soll hier noch einmal besonders betont werden. Man bekommt aber doch dadurch den Eindruck, dass die Parenchymzellen auf die Stromazellen einen gewissen plastischen Einfluss ausüben und zwar entweder in willkürlicher Richtung, so dass an einer Stelle viel, an anderer wenig Stroma entsteht,

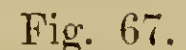


Fig. 67.



Papillärer Tumor der Zunge. Submucöses Lymphangiom, verrucöse Hyperplasie der Schleimhaut. Loupenvergrösserung.

oder in ganz bestimmter Richtung, so dass überall viel Stroma oder ein gleichmässiges Stroma gebildet wird. Endlich giebt es auch solche Geschwulstparenchyme, die überhaupt einen plastischen Einfluss auf das Stroma nicht ausüben.

Es ist ja damit die alte Erfahrung wieder bestätigt, die nicht nur an malignen Geschwülsten zum Ausdruck kommt, sondern sich fast überall gelegentlich findet. Schon die gewöhnliche Entzündung wirkt nicht allein auf eine Gewebsart, sondern auf alle in ihrem Bereich gelegenen Gewebe gleichmässig. So hypertrophirt beim Lupus nicht allein das Bindegewebe, sondern auch die Epidermis. Aber wir verlegen hier den Wucherungsreiz nicht

in das eine oder das andere Gewebe, sondern in das auf beide wirkende Virus.

An gewissen Geschwülsten aber kann man eine solche Beziehung viel deutlicher wahrnehmen. So zeigt die Figur 67 einen gutartigen Tumor der Zunge. Die tieferen Schichten zeigen ein Lymphangiom, die höheren eine Warze der Epidermis. Auch über einer acut entstandenen Exostose am Alveolarfortsatze des Oberkiefers eines jungen Mädchens fand ich die Mundschleimhaut warzig hypertrophirt. In allen diesen Fällen könnte man einen gemeinsamen Reiz annehmen, der von den Geweben nicht ausgeht und beide gleichzeitig trifft.

Bei den oben angeführten Carcinomen aber besteht vielfach die eigentümliche Regelmässigkeit, dass solche von stärkster Anaplasie dieses plastischen Reizes auf das Stroma ganz entbehren, während andere wieder überall viel Stroma bilden. Dass die Sache nicht etwa umgekehrt ist und die Zellen stark abweichen, wenn wenig Stroma gebildet wird, beweisen diejenigen Fälle, wozu Fig. 66 gehört, wo bei einem minimalen Stroma die Zellen eine sehr geringe Anaplasie aufweisen und schöne epitheliale Verbände eingehen.

Ich verlege also die fibro-plastische Einwirkung in die Parenchymzellen des Tumors und stelle mir vor, dass hier ähnliche Verhältnisse obwalten können, wie bei der Entwickelung des Bindegewebes im Embryo, wo ebenfalls eine gewisse Beziehung zwischen Parenchym und Stroma besteht. Dass diese keine mystische ist, brauche ich wohl kaum zu erwähnen, vielmehr sind solche Processe, wenn man einer Erklärung bedarf durch chemotaktische, zuweilen sogar durch grob mechanische Vorgänge zu erklären. Es kann jedoch hier nicht der Ort sein, auf diese theoretischen Speculationen näher einzugehen.

Capitel VII.

Verhalten der bösartigen Geschwülste gegen die Organparenchyme.

In der ganzen Lehre der malignen Tumoren ist so viel von Primärtumoren und Metastasen die Rede, dass man sich naturgemäss die Frage vorlegen wird, woran man erkennen soll, ob ein Tumor primär oder metastatisch ist. Dafür giebt es nun eine ganze Reihe von Kriterien, die sich zumeist auf die klinischen Beobachtungen stützen und von diesen ihren Ausgang genommen haben. Nicht zum Wenigsten gehört dahin auch die Erfahrung, dass gewisse Tumoren in manchen Organen häufiger primär, in anderen häufiger secundär auftreten. Wenn man z. B. einen Krebs des Magens und der Leber findet, so wird man mit ziemlicher Sicherheit annehmen dürfen, dass der Magenkrebs der primäre, der Leberkrebs der secundäre ist. Wenn man ein Melanosarcom der Leber findet, so wird man den Primärtumor im Auge oder in der Haut suchen.

Aber das sind nicht eigentlich die Fälle, die Schwierigkeiten machen, sondern diese beginnen erst dort, wo mehrere Organe betroffen sind, die gleichmässig zu Tumoren neigen. Da kann zuweilen die histologische Beschaffenheit des Tumors entscheiden. So beobachtete ich ein faustgrosses Carcinom der Lunge und ein handtellergrosses carcinomatöses Geschwür des Colon transversum, ausserdem noch Metastasen in der Leber, der Niere und verschiedenen Lymphdrüsen. Der makroskopischen Beschaffenheit nach konnte sowohl das Geschwür am Colon wie der Lungentumor als Primärgeschwulst aufgefasst werden und ich neigte zunächst dazu, den Fall so zu interpretiren, dass es sich um ein Carcinom des Colon handele mit Metastasen in die Lunge und die übrigen Organe. Die mikroskopische Untersuchung ergab dann, dass sämmtliche Tumoren Cancroide waren. Da nun Cancroide wohl primär in der Lunge, niemals aber am Colon beobachtet sind, so war erwiesen, dass es sich um einen primären Lungenkrebs mit Metastasen am Colon handelte.

In anderen Fällen giebt das Alter der Geschwulst und ihre Grösse Auskunft über die als Primärtumor aufzufassende Geschwulst. Jedoch ist

dieses Kriterium mit besonderer Vorsicht aufzufassen. Das Alter eines Tumors aus der anatomisch-histologischen Untersuchung zu erschliessen, ist nur in sehr wenigen Fällen annähernd möglich, und zu unterscheiden, welcher Tumor von zweien der ältere ist, gelingt nur dann, wenn ganz characteristische und sehr erhebliche Unterschiede bestehen. Dazu kommt die schon erwähnte Tatsache, dass ganz kleine Tumoren die allergrössten Metastasen hervorbringen können, dass minimale Magenkrebse die kolossalsten Lebermetastasen hervorbringen können, dass die kleinen Melanosarcome der Augen die grössesten Metastasen in allen Organen produciren u. s. w. Es ist nicht ganz leicht, sich diese eigentümliche Beobachtung zu erklären. Ich habe Grund anzunehmen, dass es zwei Ursachen für diese Erscheinung giebt. Die eine ist die wohl allgemein angenommene, dass der Primärtumor aufhört zu wachsen und die weitere Verbreitung im Körper von den bereits entstandenen Metastasen ausgeht. Dass maligne Geschwülste lange Zeit stationär bleiben können, ja sich häufig sogar zurückbilden und in eine Art von Heilung übergehen können, ist eine bekannte Thatsache. Dafür giebt die klinische Beobachtung zahlreiche Beläge. Das Ulcus rodens der Haut zieht sich mit vielen Schwankungen oft über Jahrzehnte hin. Seit die Gastroenterestomie gemacht wird, hat man Magenkrebse verfolgt, die sich Jahre lang auf demselben Niveau gehalten haben. Sarcome machen oft so erhebliche Rückgänge, dass wiederholt ihre Heilung durch innere Mittel proclamirt worden ist, allerdings stets irrtümlich. Denn sowohl die Carcinome wie die Sarcome fangen schliesslich doch wieder an zu wachsen, oder es treten plötzlich an anderen Stellen schnellwachsende Metastasen auf. Ausser durch dieses Stationärbleiben der Tumoren kann man sich aber die grossen Metastasen bei kleinen Primärtumoren auch dadurch erklären, dass die neugebildeten Geschwulstzellen nicht an der Primärgeschwulst haften bleiben, sondern gleich durch die Lymphbahnen in den Körper abgeführt werden, und hier Metastasen machen. Nur so sind die Fälle aufzufassen, dass ganz kleine Primärtumoren zahlreiche Mitosen zeigen, die Lymphbahnen, die von hier ausgehen, mit Geschwulstzellen angefüllt sind und grosse Metastasen in den verschiedensten Organen bestehen. Ich habe solche ganz charakteristischen Fälle wiederholt am Magen beobachtet. Wenn man also den grossen Primärtumor vergleicht mit einer Flüssigkeit, die man in ein Gefäss giesst, wodurch dasselbe immer voller wird, so kann man den kleinen Primärtumor mit einer Flüssigkeit vergleichen, die man in ein Gefäss giesst, in dem sich unten ein Loch befindet. So viel man auch hinzufüllt, das Gefäss wird immer leer bleiben.

Alle diese Beobachtungen führen noch nicht zu einer sicheren morphologischen Diagnose des Primärtumors oder der Metastasen. Diese beruht vielmehr auf dem Verhalten der Tumormassen zu den Organparenchymen. Schon makroskopisch kann man im Allgemeinen sagen, dass die Primärtumoren diffus in die Umgebung übergehen, während die secundären

sich gegen die Organparenchyme scharf absetzen. Natürlich giebt es davon Ausnahmen, besonders wenn die Tumoren compakt sind und eine erhebliche Grösse angenommen haben. Auch Sarcome sind häufig in den Metastasen wenig scharf gegen ihre Umgebung abgesetzt, da sie überall mit dem Gewebe durch die Intercellularsubstanz zusammenhängen. Carcinome, besonders die der Oberflächen, verhalten sich aber so mit grosser Regelmässigkeit. Es ist deswegen wichtig, zu untersuchen, worauf diese verschiedenen Zustände beruhen. Ausserdem kommt man bei diesem Studium noch auf einige andere Tatsachen, die von Interesse sind.

Es ist schon im vorigen Capitel erwähnt worden, dass gewisse Gewebe auf die Anwesenheit von Geschwulstteilen mit einer Wucherung reagiren, sei es, dass die Tumorzellen einen solchen Reiz von aussen mitbringen, oder dass sie ihn selbst erzeugen. Es sind das nur wenige Gewebsarten, im Wesentlichen nur das Bindegewebe, die Lymphocyten, die Endothelien und das Knochengewebe. Diese Teile gehen in das Stroma der Tumoren über, gleichgültig ob es sich um primäre oder secundäre handelt, und bilden dasselbe zu einer mehr oder weniger mächtigen Masse aus. Die übrigen Gewebe aber verhalten sich von Fall zu Fall sehr verschieden und gerade dann bemerkt man die Unterschiede zwischen Primärtumor und Metastase.

Beginnen wir zunächst mit den Primärtumoren, so sehen wir, dass in der Nachbarschaft eines solchen, dasjenige Gewebe, aus dem der Tumor sich entwickelt, und auch die verwandten Gewebe mit grosser Regelmässigkeit, wenn auch nicht ohne Ausnahme hypertrophisch werden. In der Umgebung eines Cancroids der Haut, der Schleimhäute und des Oesophagus sind die Epithelleisten verbreitert und verlängert, der Papillarkörper vergrössert. Daran können sich auch die Schweissdrüsen und Talgfollikel beteiligen und diese allgemeine Hypertrophie klingt allmälig in die weitere Umgebung aus. Alle Schichten der betreffenden Haut nehmen an der Hypertrophie teil, die Keimschicht, das Rete und auch die Hornschicht, falls es sich um epidermoidale Gebilde handelt. Auch die Schleimhäute mit Flimmer- und Cylinderepithelien verdicken sich oder werden mit Vorliebe epidermoidal in der Umgebung primärer Carcinome, das letztere besonders, wenn dieselben durch Zellvariation Cancroide geworden sind. Bei Magen- und Darmkrebsen sieht man in der Umgebung die Drüsenschläuche verlängert und auch bei den Uteruskrebsen und den Erosionscarcinomen der Portio wachsen die Drüsen in der Nachbarschaft zu langen schlauchartigen Gebilden aus. Diese collateralen Wucherungen sind oft von solcher Mächtigkeit, dass sie besondere Geschwülste darstellen. An der äusseren Haut und besonders im Larynx entstehen verrucöse Pachydermien und grössere Warzen, die, wenn sie allein bei der Probeexcision entfernt werden, zu der Vorstellung gutartiger Tumoren führen können. Im Darm, im Uterus und in der Blase bilden sich papilläre, blumenkohlartige Excrescenzen, die

ebenfalls zu Verwechslungen Veranlassung geben können. In der Milchdrüse können diese Wucherungen durch die erweiterten Kanäle bis zur Mamilla herauswachsen. Auch bei dem primären Leberkrebs kommt es in der Nachbarschaft oft zur Adenombildung. Bei allen diesen Zuständen ist es nicht wunderbar, dass man die Ansicht vielfach vertreten hat, dass der Carcinomentwickelung ein hyperplastisches Stadium vorangeht.

Endlich sehen wir die gleichen Zustände auch bei den Sarcomen. Besonders die Osteo- und Chondrosarcome erzeugen oft so erhebliche Knochenwucherungen, dass sie von einem vollkommenen Skelett ausgefüllt oder durch eine Knochenkapsel eingeschlossen sind. In der Umgebung von Gliosarcomen finden sich oft noch weitgehende Gliawucherungen und neben den Myosarcomen des Uterus findet man noch echte Myome und diffuse myomatöse Hyperplasie des Organs.

Mit dieser collateralen Hyperplasie darf man nicht eine compensatorische Hyperplasie verwechseln, die in einigen Organen vorkommt. Besonders deutlich ist dieselbe in der Leber, deren ausserordentliche Regenerationsfähigkeit durch die Arbeiten Ponficks (162, 163) bekannt geworden ist. Wenn Partien derselben zu Grunde gehen, gleichgültig wodurch, also auch durch Tumoren, so können die übrigen Partien in eine Wucherung geraten, die geradezu einen geschwulstartigen Charakter annimmt. Das hat indessen nichts mit dieser collateralen Hyperplasie in der Nachbarschaft primärer Geschwülste zu tun.

Natürlich kann sich diese Hyperplasie nicht einstellen, wenn das ganze Organ gleichmässig in Krebs verwandelt wird. Es giebt Carcinome, die gewissermaassen mit einem Schlage in einem ganzen Organe beginnen und dasselbe unter Erhaltung der groben Form in einen Tumor umwandeln. Solche Fälle habe ich vom Pankreas (164) und von der Niere (48) beschrieben. Auch am Magen habe ich das einige Male gesehen und ebenso im Hoden und in der Milchdrüse. So geht auch der diffuse primäre Krebs der Leber, der unter dem Bilde der Cirrhose verläuft, mit einer Atrophie des ganzen Organs einher. Die Skirrhen überhaupt pflegen eine solche Hyperplasie nicht zu erzeugen, sondern im Gegenteil eine Atrophie, indem die Bildung von Narbengewebe der Geschwulstbildung voraneilt und die ganze Umgebung in ein indurirtes und retrahirtes Bindegewebe umwandelt.

Wo aber die collaterale Hyperplasie sich einstellt, da geht sie so allmälig in die krebsig veränderten Geweben über, dass man manchmal selbst unter dem Mikroskop nicht genau die Zelle angeben kann, bei der die Grenze zwischen beiden Zuständen verläuft. Ribbert (143—150) hat auf die interessante Tatsache aufmerksam gemacht, dass die Carcinome der Haut und Schleimhäute, der Mamma etc. von einem Punkte ausgehend derart gegen die Epithelien des Mutterorgans heranwachsen können, dass sie mit diesem in enge Verbindung treten. Dadurch kann der Schein erweckt werden, als wäre das Carcinom von der Stelle ausgegangen, wohin

es in Wirklichkeit erst secundär gewachsen ist. Diese Beobachtung Ribbert's kann ich vollständig bestätigen, aber ich bin nicht seiner Ansicht, dass man nun diese Tatsache auf alle Fälle ausdehnen darf. Ja ich möchte sogar behaupten, dass die Ribbert'sche Beschreibung nur auf die Minderzahl der Carcinome passt, während in der Mehrzahl der Fälle ein wirklicher Uebergang von hyperplastischem Gewebe in das Geschwulstparenchym stattfindet.

Auf dieser collateralen Hyperplasie nun beruht die Beobachtung, dass Primärtumoren für die makroskopische und manchmal sogar für die mikroskopische Betrachtung ziemlich diffus in die Umgebung übergehen. Und gerade dadurch unterscheiden sie sich von den Metastasen, dass diese sich in der Regel scharf gegen die Umgebung absetzen. Man kann diesen Gegensatz besonders deutlich beobachten bei der Propagation der Geschwülste über das Mutterorgan hinaus, wenn die eine Grenze in diesem, die andere in einem anderen Gewebe gelegen ist. Nicht alle Stellen des Körpers sind gleichmässig geeignet zu einer solchen Beobachtung. Fast einem Experimente gleich aber liegen in dieser Beziehung die Verhältnisse am Magen. Sehr häufig sieht man ein Carcinom des Magens über den Pylorus hinaus auf das Duodenum übergreifen, und es verhält sich hier in gleicher Weise, wie im Magen selbst, da die Duodenalschleimhaut der Magenschleimhaut analog ist. An der Cardia dagegen, wo das Plattenepithel des Oesophagus gegen das Cylinderepithel des Magens sich scharf absetzt, machen die Carcinome des Magens, wie auch des Oesophagus gewöhnlich halt. Ueberschreiten sie aber einmal die Grenze, so geschieht das in der von Ribbert beschriebenen Weise, indem der Tumor sich submucös ausbreitet und dann nach der Oberfläche durchbricht, ohne eine collaterale Hyperplasie zu erzeugen. Ich habe 5 Fälle von Magenkrebs untersucht, bei denen längere Zeit vorher eine Gastroenterostomie angelegt war, also Jejunum mit der Magenwand vereinigt und der Krebs über die Magendarmfistel hinausgewachsen war. In jedem dieser Fälle hatte die Geschwulst die Schleimhaut des Jejunums durchaus respectirt und hörte unmittelbar an derselben auf, obwohl fast die ganze Magenwandung vom Pylorus bis zur Cardia von krebsigen Massen durchwachsen war. Auch fehlte an der Schleimhaut des Jejunums jede Spur von collateraler Hyperplasie.

Es muss aber hier gleich bemerkt werden, dass es von diesen Verhältnissen Ausnahmen giebt, und dass man nicht schematisch jede scharf abgesetzte Geschwulst eine Metastase und jede unscharf begrenzte einen Primärtumor nennen darf. Giebt es doch Primärgeschwülste, die sich sogar mit einer Knochenschale umgeben, also vollständig einkapseln, wie z. B. Knochensarcome und auch jener merkwürdige Nierentumor, von dem auf Seite 116 die Rede war. Und auf der anderen Seite können Metastasen gerade so ein Organ infiltriren, wie es Primärtumoren tun, wenn sich ihre Zellen nicht organoid zusammenlegen, z. B. bei den Carcinomen stärkster Anaplasie.

Besonders häufig aber treten Sarcome nicht als distincte Geschwülste auf, sondern als eine allgemeine diffuse Sarcomatose, so dass die Organe, wie bei der Leukämie und den malignen Lymphomen von den Sarcomzellen ganz durchsetzt sind.

Die scharfe Umgrenzung tritt vielmehr dann hervor, wenn die Geschwulstzellen zu organoiden Verbänden zusammentreten und dann erscheinen sie makroskopisch wie in eine Kapsel eingeschlossen. Man darf sich aber nicht vorstellen, dass die Metastasen maligner Geschwülste sich wirklich mit einer neugebildeten Bindegewebsschicht umgeben, ähnlich wie die Abscesse mit einer pyogenen Membran. So etwas kommt meiner Erfahrung nach nicht vor. In der Peripherie der Metastasen ist deren Zone

Fig. 68.



Wucherung eines Mammacarcinoms in einem Gefäss und zwischen der Muskulatur. Vergr. Zeiss 4,0. Okular 4.

des stärksten Wachstums und das ist gerade charakteristisch bei malignen Tumoren, dass durch dies expansive Wachstum die äussersten Zellen immer zu den Parenchymzellen der Geschwulst gehören, um die sich höchstens noch stellenweise ein Wall kleinzelliger Infiltration entwickelt.

Findet man nun aber wirklich einmal eine bindegewebige Umhüllung an einer Metastase, so kann man sich stets überzeugen, dass es sich hier um vorgebildete Membranen handelt, die von den Geschwulstmassen erfüllt wurden. Der häufigste Fall ist der, dass die Geschwulst in ein Gefäss durchbricht und sich in demselben weiter entwickelt. Querschnitte geben dann das Bild eines von bindegewebiger Kapsel umgebenen Tumors. Da das Gefäss meist ausgebuchtet ist, und im weiteren Verlauf auch starke

Veränderungen seiner Wand erleidet, so ist es oft nicht sofort als solches zu erkennen. Die Figur 68 zeigt ein solches Gefäss der Muskulatur im Pectoralis bei Mammacarcinom. Neben dem dilatirten und fibrös veränderten Gefäss liegen noch mehrere kleinere von normaler Beschaffenheit und Weite. In der Umgebung sieht man noch die krebsige Infiltration des Fettgewebes und der Muskulatur. Nächst solchen Erscheinungen bilden zuweilen die Kapseln von Lymphdrüsen die Hülle für metastatische Geschwulstknoten, indem die adenoide Substanz ganz durch die Geschwulstmassen ersetzt wurde. Auch in der Leber können Teile der Glisson'schen Kapsel so auseinander gedrängt werden, dass sie für die Metastase als Abschluss gegen das umliegende Gewebe dienen. Die Kapseln der Niere, die Häute der Hoden, der Peritonealüberzug der Ovarien können metastatische Geschwülste ganz oder teilweise überziehen. Geschwülste, die sich in den Apendices epiploici metastatisch entwickeln, können von dem Bindegewebe der Serosa eingehüllt sein und dergleichen mehr.

Fig. 69.



Pleurametastase eines Schilddrüsenkrebses. Durchwachsen einer elastischen Membran. Vergr. Zeiss 4,0. Okular 4.

Jedoch werden diese bindegewebigen Häute, ebenso wie elastische Membranen, im weiteren Verlauf durchwachsen und zwar manchmal unter ganz eigentümlichen Erscheinungen. Es kann vorkommen, dass die Membranen durch Compression von Seiten der Geschwulst immer dünner werden, bis sie perforirt sind, oder dass sie durch eine Infiltration mit Zellen aufgelockert werden und nun die Geschwulstzellen in die Spalten vordringen. Häufig aber findet man Bilder, wie die Fig. 69. Man sieht, wie eine elastische Membran von einem Carcinom in einer Weise durchbrochen wurde, als wäre darin ein praeformirtes Loch gewesen. Keine Infiltration, keine Auflockerung und keine wesentliche Compression ist diesem Zustand vorangegangen. Die Fasern hören direkt an den Geschwulstmassen ohne jede sichtbare Veränderung auf. Das vorliegende Bild stammt von einer Pleurametastase; die in die Lunge vorgewachsen ist. Dasselbe kommt am Oesophagus, bei Gefässen und an vielen anderen Stellen vor.

Auch die glatte Muskulatur zeigt häufig ganz ähnliche Verhältnisse, indem die Muskelfasern verschwinden, ohne dass man angeben könnte, wie das geschieht. Speciell fehlt dann auch hier jede regressive Metamorphose und jede Compressionserscheinung. In anderen Fällen finden sich auch bei der Muskulatur andere Verhältnisse, worauf wir gleich zurückkommen werden.

Die scharfe Begrenzung nun, die sich factisch bei den meisten metastatischen Geschwülsten findet, beruht darauf, dass diese Tumoren die Eigentümlichkeit haben, die umgebenden Organparenchyme zu comprimiren. Die einzelnen Elemente werden plattgedrückt, zusammengeschoben und gedrängt

Fig. 70.



Nierenmetastase eines Oesophaguskrebses. Concentrische Compression. Vergr. Zeiss 16,0. Okular 4.

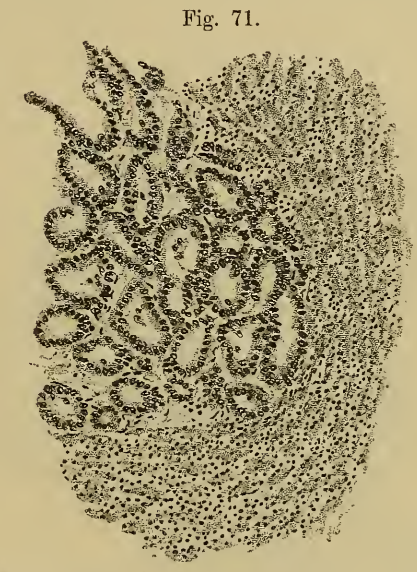
und gehen schliesslich durch Druckatrophie zu Grunde. In zwei Organen kann man das besonders gut verfolgen, in der Niere und in der Leber.

Die Figur 70 zeigt einen metastatischen Krebsknoten, von einem primären Oesophaguscarcinom, in der Niere. Die nächst gelegenen Tubuli sind plattgedrückt, auch die Glomeruli nicht von runder, sondern von ovaler Gestalt, mit der langen Axe parallel der Geschwulstoberfläche. Man sieht, wie die Compression allmälig ausklingt, je weiter das Gewebe von dem Tumor entfernt liegt. Der am weitesten gelegene Glomerulus ist schon fast kreisrund, und die darüber hinaus liegenden Kanälchen zeigen keine wesentliche Veränderung mehr. Selbst in den comprimirten Kanälchen sind die Epithelien noch überall sichtbar. Eine so und noch mehr zu-

sammengeschobene Nierensubstanz kann die Geschwulst von allen Seiten umgeben und vollständig als Kapsel derselben imponiren.

Ganz ähnlich verhält sich die Leber, von der Fig. 71 eine Abbildung giebt. Es handelt sich hier um einen metastatischen Knoten von einem primären Magenkrebs. Auch hier sind die Leberzellenbalken concentrisch um die Geschwulst angeordnet, und diese ist offenbar nach rechts unten am stärksten gewachsen, denn an dieser Stelle findet sich die weiteste Ausbuchtung der Geschwulst und die stärkste Compression der Leberzellen.

Fig. 71.



Lebermetastase eines Magenkrebses. Concentrische Compression. Vergr. Zeiss 4,0. Okular 8.

In der Leber kann man auch am besten beobachten, wie die Zellen in solchen Fällen zu Grunde gehen, und wie dies lediglich durch die Compression geschieht. Fettmetamorphose fehlt in der Regel ganz, sondern die Zellen werden immer platter, ihre Kerne kleiner und dichter, so dass ihr Chromatin als eine einzige kleine Kugel erscheint. Schliesslich verschwinden die Kerne ganz und die Zellschüppchen liegen dicht aufeinander gepresst. Solche Zustände sehen manchmal wie Bindegewebsmembranen aus. Man kann sich aber durch Zerzupfen oder auch bei stärksten Vergrösserungen überzeugen, dass die selbst dünnen Membranen aus zahlreichen aufeinandergepressten Leberzellen bestehen, die wie dünne kernlose Epidermisschüppchen aussehen.

Die Compression der Leberzellen beruht auf einem rein mechanischen Prinzip und sie tritt deshalb auch nur dann ein, wenn die Geschwulst senkrecht zur Richtung der Leberzellenbalken wächst. Wächst dagegen die Geschwulst parallel zur Richtung der Leberzellenbalken, diesen gerade entgegen, so kommt es nicht zur Compression, sondern zu einer anderen Er-

scheinung, die man als Gegensatz dazu mit Consumption bezeichnen könnte. Hierbei steht sich Zelle gegen Zelle und man könnte sich vorstellen, dass nun ein Kampf zwischen beiden beginne. Das ist aber nicht der Fall. Der active Teil sind allein die Geschwulstzellen, während die Leberzellen sich ganz passiv verhalten. Sie werden durch die Geschwulstzellen eingebuchtet, als wollten diese in sie hineindringen. Dazu kommt es aber nicht, vielmehr gehen die Leberzellen bald zu Grunde. Hier findet man nun auch Fettmetamorphose, Kern- und Zellzerfall, hyaline Metamorphose u. s. w. Die Zell- und Kernfragmente werden nicht selten von den Geschwulstzellen aufgenommen. Von einer Vermehrung der Zellen oder von irgend einer Tätigkeit zur Erhaltung ihrer Existenz ist nichts zu bemerken. In Fig. 72 ist bei starker Vergrösserung eine Stelle abgebildet von der Grenze einer metastatischen Krebswucherung in der Leber, die diese Verhältnisse deutlich erkennen lässt.

Fig. 72.



Lebermetastase eines Gallenblasenkrebses. Consumption der Leberzellen. Vergr. Zeiss Immers. 1,30. Okular 4.

In ganz ähnlicher Weise, wie die Leberzellenbalken verhalten sich die glatten Muskelfasern. Wächst die Geschwulst senkrecht zu ihrer Richtung, so werden sie comprimirt. Wächst sie dagegen parallel ihr entgegen, so werden die Fasern auseinander gedrängt und gehen nun zu Grunde, meist jedoch nicht durch irgend eine Form der regressiven Metamorphose, sondern sie verschwinden, wie oben gesagt, in unaufgeklärter Weise. Ich habe da niemals Uebergänge gesehen, die darauf hindeuteten, was aus den Muskelfasern wird. Sie sind dann einfach nicht mehr da, während sich gleich daneben noch vollkommen erhaltene befinden. Wucherungen habe ich auch hier niemals bemerkt. Ein solches Verhältnis ist in Fig. 10 wiedergegeben.

In wesentlichen Punkten hiervon verschieden verhält sich die quergestreifte Muskulatur. Zwar kommt auch hier die Compression vor, wenn die Geschwulst senkrecht zu ihrer Längsrichtung wächst. Besonders schön

kann man das bei kleinen Metastasen im Myocard sehen, wobei dann die aufeinandergepressten Muskelschichten zuweilen eine ganz hyaline Beschaffenheit annehmen. Wächst aber der Tumor den Muskelzellen entgegen, so kann zweierlei passiren. Entweder die Geschwulstzellen entwickeln sich zwischen den Muskelzellen oder sie dringen in den Sarcolemmaschlauch ein. Im erstern Falle finden Compressionen und Zerstörungen der mannigfaltigsten Art statt. Der zweite Fall hat früher manche Autoren und merkwürdiger Weise neuerdings noch Klebs (165) zu der wunderlichen Anschauung veranlasst, dass die Geschwulstzellen aus der contractilen Sub-

Fig. 73.



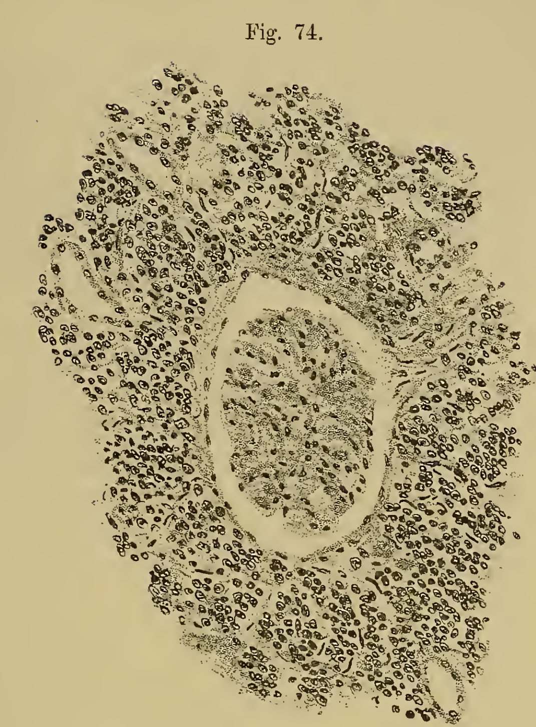
Lungenmetastase eines Magenkrebses. Krebswucherung in den Alveolen.
Vergr. Zeiss 16,0. Okular 8.

stanz durch Metaplasie hervorgingen. Pfeiffer (166), der die Carcinomzellen selbst in einer unglaublich confusen Ideenassociation für Parasiten hält, beschreibt dieselben Bilder als Infection der Muskulatur durch Parasiten. Man kann sich in all' solchen Fällen aufs Genaueste überzeugen, dass die Geschwulstzellen an die Stelle der contractilen Substanz treten, indem diese zu Sarcolyten zerfällt. Die Bilder von solchen Zuständen entsprechen genau dem, was Eberth (167) von der Resorption der Muskelfasern im Schwanze der Froschlarve beschreibt, so dass es sich hier wohl um einen ganz ähnlichen Vorgang handeln dürfte. Allerdings habe ich mich an den Geschwulstpräparaten nicht von der Anwesenheit besonderer Sarcoplasmazellen überzeugen können. Die Sarcolyten aber werden von den Geschwulstzellen z. T. aufgenommen, z. T. zerfallen sie zwischen denselben in Detritus und werden resorbirt.

Eine besondere Stellung gegenüber den Geschwulstmetastasen nimmt das Lungenparenchym ein. Die Metastasen kommen hier in zwei verschiedenen Formen vor. Entweder sie infiltriren die Lymphbahnen, oder sie treten als grössere Knoten auf. Beides kann in einer Lunge gleichzeitig vorhanden sein. Bei dem ersteren Fall erscheinen die sonst fast unsichtbaren Lymphwege als Stränge, die mit einer gelblichweissen Masse injicirt sind. Und diese Injection kann eine so vollständige sein, dass man solche Präparate geradezu als Demonstrationsobjecte für die Lymphbahnen der Lunge verwenden kann. Die grösseren Knoten nehmen ihren Ursprung in der Regel von den Kreuzungspunkten der Lymphbahnen aus und wachsen nun in das Lungengewebe hinein. Dabei wird natürlich an vielen Stellen eine Compression zu Stande kommen. Gewöhnlich aber durchbrechen die Tumormassen sehr bald einen Broncheolus oder die Wandungen der Alveolen und wachsen nun in den Alveolen weiter. Das Merkwürdige dabei ist, dass sie sich gewissermassen an der Oberfläche entwickeln und sogar die Alveolarepithelien neben den Krebsmassen schön erhalten sein können. Durch die Poren, die sich zwischen den Alveolen befinden (168), wuchert die Geschwulst von einem Alveolus in den anderen über. Aehnlich wie beim Emphysem werden sowohl die Alveolen, wie die Poren stark erweitert, so dass eine grobe alveoläre Structur entsteht (Fig. 73). Dadurch, dass das Stroma in solchen Geschwülsten hauptsächlich durch die Alveolarwände gebildet wird, bekommen sowohl Sarcom- wie Carcinommetastasen in den Lungen eine deutlich alveoläre Structur. Noch kürzlich sah ich Melanosarcommetastasen in der Lunge, die hier ganz carcinomatös aussahen, da sie sich in den Alveolen entwickelt hatten. Auch die Lungenepithelien wuchern hierbei ebensowenig wie die Nieren- oder Leberzellen bei der Metastase.

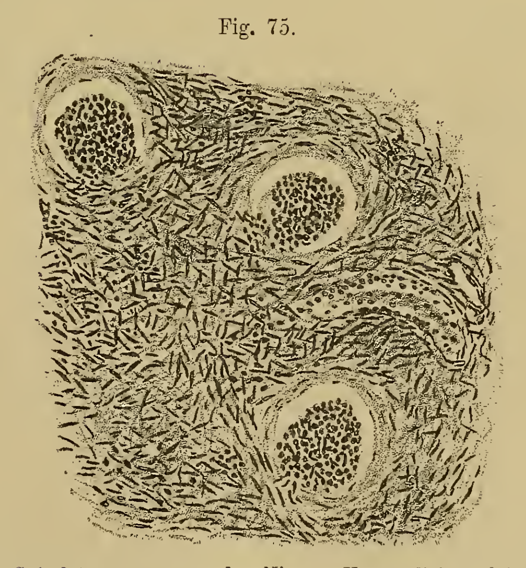
Wie in den Lungen, so findet man gelegentlich in allen anderen Organen eine Anfüllung der Lymphbahnen durch Geschwulstzellen. Sie nehmen jedoch nirgends so zierliche Bilder an, einmal, weil die Lymphbahnen nirgends so angeordnet sind, wie in den Lungen und dann, weil die Zellen sehr bald die Lymphbahnen verlassen und eine diffuse Infiltration der ganzen Organe herbeiführen. Dann entstehen die Fälle, von denen schon oben die Rede war, bei denen auch die Metastasen keine abgekapselten Tumoren bilden, nicht die Parenchyme in toto comprimiren, sondern sie umwachsen und sich an ihre Stelle setzen. Es sind das sämtlich, wie gesagt, Tumoren stärkster Anaplasie, Medullarkrebse oder Sarcome, deren Zellen keine organoiden Verbände eingehen. Der Unterschied gegen die compacten Knoten tritt sofort hervor, wenn man die mikroskopischen Präparate ansieht. Fig. 74 stellt ein solches Bild aus der Niere dar. In der Mitte liegt noch ein wohl erhaltener Glomerulus, dessen zugehörige Kapsel sogar noch das Epithel erkennen lässt. Auch zwischen der eigentlichen Krebswucherung finden sich noch Reste der Kanälchen mit intactem Epithel. Indessen gehen alle diese Gebilde doch schliesslich zu Grunde, indem sie von den Geschwulst-

Fig. 74.



Infiltrirende Carcinommetastase der Niere vom prim. Zungenkrebs. Vergr. Zeiss 4,0. Okular 4.

Fig. 75.



Infiltrirendes Spindelzellensarcom der Niere. Vergr. Zeiss 16,0. Okular 8.

zellen überwuchert werden und unter regressiver Metamorphose verschwinden.

Bei diesen Infiltrationen kommt es zuweilen vor, dass sich die Parenchymzellen der Tumoren so genau an die Stelle des vernichteten Gewebes setzen, dass die grobe Form dabei wenig verändert wird. Die Fig. 75 zeigt ein solches infiltrirendes Spindelzellensarcom, bei dem die Zellen vom Hilus aus in die Glomeruli hineingewachsen waren, so dass diese Körper in der Form erhalten sind, aber ganz aus Sarcomgewebe bestehen. Auch bei den infiltrirenden Geschwülsten findet man keine Wucherungen der Organparenchyme, in denen sich ihre Metastasen befinden, mit einziger Ausnahme der wenigen oben schon angeführten Gewebsarten.

Im Allgemeinen verhalten sich in allen diesen Beziehungen Carcinome und Sarcome ganz ähnlich, nur in einem besteht ein Unterschied. Seit lange ist es bekannt, dass mit Ausnahmen die Carcinome sich leichter durch Lymphgefässe, die Sarcome durch Blutgefässe verbreiten. Diese Eigentümlichkeit beruht auf dem Wesen der Tumoren und dem Verhalten der übrigen Gewebe zu ihren Metastasen. Dass beide in Lymphbahnen gleich leicht durchbrechen, kann man unschwer feststellen. Die untereinander nur locker zusammenhängenden Carcinomzellen werden sich dann leicht von einander trennen und in den Kreislauf geraten. Die Sarcomzellen aber haften aneinander fest und es bedarf schon der grösseren Gewalt des Blutstroms, um einzelne von ihnen loszulösen. Die Carcinome brechen aber auch factisch seltener in grössere Gefässe durch und das beruht auf ihrem plastischen Einfluss, den ihre Zellen auf das Bindegewebe ausüben. Wenn sich ein Carcinom der Wand eines grossen Gefässes nähert, so kann das Bindegewebe derselben zur Wucherung angeregt werden und geradezu zu einer Verdickung führen. Tritt das nicht ein, so sehen wir auch die Carcinome in grosse Gefässe und sogar in die Aorta durchbrechen. An Lymphspalten ist die Wand eines Gefässes sehr arm, so dass ein allmäliges schichtweises Vordringen, wie es bei der Trachea, der Magen- und Darmwand, der Harnblase und anderen Organen geschieht, nicht zu Stande kommen kann. Ein Sarcom aber, das keinen wesentlichen plastischen Reiz auf das Bindegewebe ausübt, oder auch die Carcinome, die dieser Eigenschaft ermangeln, verhalten sich den Gefässen gegenüber, wie jede wachsende Substanz einer stillestehenden. Wie das Aneurysma den Knochen, die Muskulatur und die äussere Haut arrodirt, wie der Gummiknoten die Caries sicca erzeugt, wie ein wachsender Baum die stärkste Mauer zerstört, so dringen diese Geschwülste in die grossen Gefässe hindurch.

Wenn man sich aber die Frage vorlegt, worauf der eigentümliche Unterschied zwischen den Parenchymen im Mutterorgan und denen, in welchen sich die Metastasen entwickeln, beruht, so wird diese Frage nicht so leicht zu beantworten sein. Man muss diese Erscheinung zunächst als eine Tatsache hinnehmen, die aber von besonderer Bedeutung ist. Nur so viel lässt sich mit Sicherheit sagen, dass es nicht etwa ein Umstand ist,

der von der Art der Gewebe abhängt. Die Epidermis z. B., die bei Primärtumoren die collaterale Hyperplasie in der Nachbarschaft erkennen lässt, verhält sich ganz passiv bei einem metastatischen subcutanen Tumor, ja sie kann sogar atrophisch zu Grunde gehen. Dasselbe sehen wir bei den Schleimhäuten. Auch die parenchymatösen Organe verhalten sich ganz analog. Hierin liegt ein wesentlicher Unterschied von entzündlichen Processen, denn wir sehen, dass diese rein regionär wirken und sich um die Art des Gewebes garnicht kümmern. Bei der Tuberkelbildung z. B. wuchern ausser den Endothelien auch die betreffenden Parenchymzellen z. B. der Niere, der Leber etc. (169). Beim Lupus, beim Ekzem und anderen Dermatosen entwickeln sich neben Wucherungen in der Cutis auch solche in der Epidermis. Neuerdings ist es vielfach versucht worden, die malignen Geschwülste mit excessiven entzündlichen Wucherungen zusammenzubringen. Sollte das Jemand versuchen, so müsste allein dieser Umstand das Irrige einer solcher Anschauung erweisen.

Capitel VIII.

Ueber die Function der Geschwulstzellen.

Es ist zwar eigentlich nicht Sache morphologischer Untersuchungen die Functionen der Zellen aufzuklären, aber so häufig ist die Art der Tätigkeit oder das Stadium derselben durch die Form ausgedrückt, dass Schlüsse in dieser Richtung gezogen werden können. An zahlreichen normalen Gewebszellen lässt sich das aufs Deutlichste zeigen. Den Zellen der Speichel- und der Magendrüsen können wir ansehen, ob sie in Tätigkeit sind oder nicht. An den Becherzellen der Darmschleimhaut sieht man die Function der Schleimabsonderung, und kann feststellen, ob die Secretionsmasse in der Bildung ist, oder ob sie gerade ausgestossen wird. In der Milchdrüse kann man morphologisch feststellen, ob sie erst Cholostrum oder schon reife Milch liefert, und wie die Production vor sich geht. Altmann (170) hat durch die Entdeckung seiner Granula eine Handhabe gefunden, fast jeder Drüsenzelle das Stadium ihrer Function anzusehen. Auch andere Lebenseigenschaften der Zelle lassen sich erkennen. So bedeutet der Flimmerbesatz einer Zelle eine ganz bestimmte Tätigkeit. Die Epidermiszellen, sowie die Zellen der Talgfollikel durchlaufen morphologisch festzustellende Zustände, die wir als functionelle Eigentümlichkeiten dieser Zellen auffassen müssen. Auch aus den morphologisch nachweisbaren Secreten kann man auf die normale oder pathologische Function der Zelle schliessen. So kann man bei der Nephritis das durch die Fixation geronnene Eiweiss in den Bowman'schen Kapseln nachweisen, in der Glandula thyreoidea das Colloid, welches bei manchen pathologischen Processen fehlt, bei anderen sich stärker anhäuft. Auch die Verhornung von Flimmer- oder Cylinderepithelien deutet auf eine veränderte Function. Endlich haben wir in dem Nachweis von Kernteilungsfiguren wichtige morphologische Anzeichen für eine bestimmte, nämlich die proliferative Tätigkeit der Zellen.

Man könnte diese Beispiele noch leicht vermehren um zu zeigen, dass die morphologische Betrachtung sehr wohl im Stande ist, ziemlich genaue Angaben zu machen über das Vorhandensein, die Art und den Grad einer Function. Nur wenige Zellen giebt es, denen man eine Function

nicht ohne Weiteres ansieht, z. B. den gewöhnlichen Bindegewebszellen, den Endothelien, den Lymphocyten u. A. Doch kann man bei den letzteren wiederum durch das Vorhandensein eines Keimcentrums wenigstens den ganzen Follikel als in Tätigkeit befindlich erkennen.

Für die Zellen der malignen Geschwülste wäre nun die Frage zu discutiren, ob denselben eine Function zukommt über den einfachen Stoffwechsel hinaus, der natürlich jeder Zelle eigen ist, und welcher Natur diese Function ist. Endlich würde man sich die Frage vorlegen müssen, ob diese Function mit der der Mutterzellen übereinstimmt, oder in welchem Punkte sie von derselben abweicht.

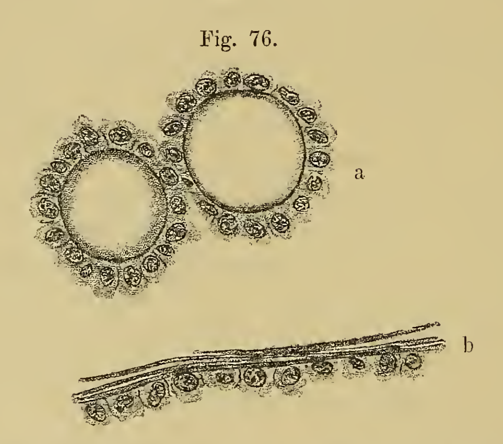
Es ist von vorne herein klar, dass man diejenigen Tumoren von der Betrachtung ausschliessen muss, die sich von Zellen aus entwickeln, über deren Function wir entweder nichts kennen, oder morphologisch nichts feststellen können, denn auch bei den Tumoren aus solchen Zellen wird sich über die Function nicht viel sagen lassen.

Da diese jedoch in der Minderzahl sind, so bleibt ein grosses Gebiet der Untersuchung nach dieser Richtung hin offen.

Was zunächst die Frage betrifft, ob den Zellen maligner Geschwülste überhaupt eine bestimmte differenzirte Function eigen ist, so kann kein Zweifel bestehen, dass dieselbe bejaht werden muss. In zahlreichen Geschwulstzellen ist die Function unmittelbar nachzuweisen in Gestalt einer sichtbaren Secretion. Es giebt Mastdarmkrebse in der Gestalt der destruirenden Adenome, die vollkommen ausgebildete Becherzellen mit schleimigem Inhalt besitzen. Ferner verweise ich auf die merkwürdigen malignen Leberadenome, in deren Hohlräumen sich eine grünliche, gallenartige Masse befindet. Ein solcher Fall wurde von Perls (171) mitgeteilt, dann von mir (125) ein ähnlicher beschrieben, und endlich einer von Heller (172) vorgestellt. In den Fällen von Perls und Heller fand sich sogar die Eigenschaft, eine Galle ähnliche Flüssigkeit abzusondern, auf die Metastasen übertragen. Durch Cohnheim (59) wurde zuerst ein Fall von metastasirender Struma thyreoidea beschrieben, bei dem sowohl im Primärtumor, als in den Metastasen colloide Substanz gebildet wurde. Später sind noch mehrere derartige Fälle beobachtet worden (159). Beim Cancroid der Haut sieht man in vielen Fällen dieselbe Verhornung der Zellen in typischer Weise auftreten, wie bei der normalen Epidermis. Um nun auch von Sarcomen zu reden, so sieht man in vielen Knochensarcomen die Interzellularsubstanz ähnlich der normalen Knochenbildung sich verhalten, in Chondrosarcomen in Knorpel übergehen, in Myxosarcomen wird häufig Schleim producirt, in Melanosarcomen Pigment wie in dem Muttergewebe, der Pigmentschicht, der Retina oder den melanotischen Naevis. Manche Zellen haben die Eigenschaft sich flächenartig auszubreiten, wie das Epithel des Peritoneum. Ich habe einen malignen Tumor beobachtet, der vom Peritoneum ausging und Metastasen in die Pleura gemacht hatte, und bei dem die Zellen diese

Eigenschaft vollkommen beibehalten haben. Wie die Fig. 76a zeigt, haben sich die Zellen um mesenteriale Fettzellen derartig gruppirt, dass sie dieselben epithelartig bekleiden und so kleine Cysten bilden, bei denen aber das Epithel nicht die Innenfläche sondern die Aussenfläche überzieht. An einer elastischen Faser (Fig. 76b) ziehen die Zellen ebenfalls als zusammenhängende Lage vorbei. Ich sehe hierin das Zeichen, dass die Zellen ihre ursprüngliche Eigenschaft, sich flächenhaft auszubreiten, beibehalten haben, d. h. dass ihnen, wie den Mutterzellen, eine Art von Geotropismus zukommt. Man braucht aber garnicht zu solchen seltenen Fällen zu greifen, um die Persistenz ursprünglicher Eigenschaften zn erkennen. Vielmehr ist das die gewöhnlichste Erscheinung der Metastasen, die von dem Primärtumor nicht wesentlich abweichen. Die Zellen der Metastasen von destruirenden Adenomen pflegen sich wieder adenomatös anzuordnen. Die Zellen der Metastasen von Cancroiden von geringer Abweichung vom Muttergewebe gehen durch Verhornung zu Grunde u. s. w.

Fig. 76.



Primärer Peritonealtumor. Vergr. Zeiss 4,0. Okular 4.
a) Umwachsen der Tumorzellen um Fettzellen. b) Anlegen der Tumorzellen an elastische Fasern der Lunge.

Zuweilen kann man auch auf andere Weise die Function der Zellen erschliessen. Es ist eine bekannte, sehr merkwürdige Tatsache, dass beim Zugrundegehen des Pankreas in den meisten Fällen Diabetes auftritt, dass aber bei der Umwandlung des Pankreas in Carcinom der Diabetes fast regelmässig fehlt (164). Nun hat man diesen Diabetes auf den Ausfall der sogenannten Secretion interne, oder, wie ich mich ausgedrückt habe, der positiven Function der Drüsenzellen bezogen. Es liegt also nahe, anzunehmen, dass die Carcinomzellen als Nachkommen der Pankreaszellen diese positive Function noch verrichten können, und es dadurch nicht zu Diabetes kommt. Genau dasselbe Verhältniss besteht zwischen den Nebennieren und dem Morbus Addisonii. Auch hier sehen wir die typische Krankheit eintreten, wenn die Nebenniere verkäst, fibrös degenerirt oder einfach atro-

phisch wird, in der Regel aber nicht, wenn sich darin eine Geschwulst von den Zellen des Organs entwickelt. Auch hier muss man die Erhaltung einer altruistischen Function (48) annehmen, die den Ausbruch der typischen Erkrankung verhindert. Auch die Glandula thyreoidea übt einen ähnlichen Einfluss auf den ganzen Körper aus, indem bei ihrer Atrophie und Exstirpation Myxoedem und die charakteristische Kachexie eintritt. Gerade für die Geschwülste dieses Organs liegen aus neuester Zeit sehr interessante Beobachtungen vor. v. Eiselsberg (173) teilt einen Fall mit, bei dem nach Exstirpation einer malignen Struma Tetanie und Kachexie auftraten. Diese Symptome schwanden wieder, nachdem eine Metastase am Sternum herangewachsen war. Als diese exstirpirt wurde, stellte sich aufs Neue Tetanie ein und schwand nun nicht wieder, obwohl sich eine zweite Metastase an der Scapula entwickelt hatte. In der ersten Metastase war also noch die Function des Muttergewebes vorhanden, in der zweiten nicht mehr, und es stimmt das genau mit dem überein, was ich früher schon auseinandergesetzt habe (Cap. V), dass nämlich die Metastasen von dem Muttergewebe stärker abweichen können, als die Primärtumoren. Eine andere Beobachtung rührt von Karl Ewald her (174). Dieser fand in einer Metastase einer malignen Struma Jod, das nach Baumann's Untersuchungen (175, 176) in der normalen Schilddrüse in erheblicher Menge vorkommt. Im Primärtumor konnte Ewald wegen der starken Fettmetamorphose kein Jod nachweisen. Besonders merkwürdig ist auch die Erscheinung, die ich in 2 Fällen von Nierencarcinom feststellen konnte. Während sonst bei Zugrundegehen einer Niere durch Narben, Cystenbildung oder congenitale Aplasie, sowie nach Exstirpation, die andere Niere in eine compensatorische Hypertrophie übergeht, so bleibt diese aus, wenn sich die eine Niere in toto in einen Krebs verwandelt, der seinen Ursprung von den Nierenepithelien nahm. Auch hier glaubte ich eine positive Function der Nierenzellen annehmen zu müssen, die die Hyperplasie der anderen Niere verhindert und sich erblich auf die Geschwulstzellen übertrug.

Danach ist es vollständig sichergestellt, dass den Geschwulstzellen eine den Mutterzellen mehr oder weniger ähnliche Function zukommt. Diesen Standpunkt habe ich von jeher vertreten und es beruht wohl auf einem Irrtum, wenn Pianese (100) sagt, ich nehme, wie auch Beneke (177), eine Functionslosigkeit der Carcinomzellen an. Auf der anderen Seite kann es nicht zweifelhaft sein, dass diese Function nur denjenigen Geschwulstzellen zukommt, deren Charakter von dem der Mutterzellen nicht wesentlich abweicht. Wir können aber aufs deutlichste verfolgen, dass die typischen Functionen allmälig mehr und mehr verloren gehen können, und zwar sind sie um so weniger nachweisbar, je mehr die ganze Form der Geschwulstbildung von dem Typus des Muttergewebes abweicht.

So lange ein Epidermiscarcinom reguläre Zapfen mit Papillen bildet, tritt in demselben auch anscheinend reguläre Verhornung ein, d. h. die

Zellen behalten die functionellen Eigenschaften ihrer Mutterzellen bei. Je unregelmässiger die Form der Zapfen wird, je weniger die Gesamtstructur der Geschwulst dem Muttergewebe gleicht, um so unregelmässiger wird auch die Verhornung. Sie kann abortiv verlaufen, sie kann in jedem beliebigen Stadium unterbrochen werden, es können statt der Verhornung ähnliche hyalinartige Degenerationen auftreten. Ja, die Verhornung kann ganz fehlen und die Zellen können ihre functionellen Eigenschaften soweit ändern, dass sie statt durch die Verhornung durch Fettmetamorphose zu Grunde gehen.

Wir sahen früher, dass in den meisten Dickdarmkrebsen die Zellen keinen Schleim mehr produciren, diese Eigenschaft geht ihnen gewöhnlich verloren. Aber sie verlieren häufig mit der cylindrischen Gestalt auch die Eigenschaft sich drüsenförmig anzuordnen und bilden schliesslich ungeordnete Haufen polymorpher Zellen. Das ist der morphologische Ausdruck für eine vollkommen veränderte Function, und zwar ebenso, wie die Morphologie solcher Geschwülste verschiedene Grade der Abweichung vom Muttergewebe zeigt, so muss man auch auf verschiedene Grade functioneller Abweichung schliessen. In einigen Coloncarcinomen wird noch Schleim producirt, in anderen findet noch eine Secretion statt, aber diese ist nicht mehr mucinhaltig, wieder in anderen ist eine Secretion nicht mehr nachweisbar.

Dasselbe gilt für alle Tumoren. Ein recht prägnantes Beispiel war der seiner Zeit von mir beschriebene, oben schon erwähnte primäre Leberkrebs (125), der nicht vereinzelt in der Literatur dasteht. In der Leber waren Knoten von verschiedener Art. Alle trugen den Charakter echter Neubildungen und erschienen aus der Art ihres Vordringens in die Umgebung als bösartig. Die einen waren adenomatös und zeigten jene schon erwähnte Function der Abscheidung einer gallenähnlichen Flüssigkeit. R i b b e r t (148) nimmt an, dass diese Flüssigkeit der normalen Galle g l e i c h gewesen sei, da jedoch eine chemische Untersuchung nicht gemacht ist, so ist diese Behauptung nicht erwiesen. Die Farbe war grünlich wie bei der Galle, die Consistenz aber eine gallertige, unter Einwirkung von Alkohol und Sublimat erstarrte die ganze Masse zu einem geronnenen Klumpen. Darin liegen offenbar schon Differenzen von normaler Galle. Ich vermag jetzt auch nicht mehr zu entscheiden, ob diese Differenzen durch zufällige Beimischungen entstanden sind, jedenfalls würden aber auch diese von den Adenomzellen producirt worden sein. Die anderen Knoten waren rein carcinomatös und liessen von einer solchen Abscheidung nichts erkennen. Dazwischen fanden sich einige Uebergänge. Man sieht also auch hier, wie die Form der einzelnen Zellen, die Structur der ganzen Geschwulst und die Function in einem Abhängigkeitsverhältniss zu einander stehen, immer wieder in dem Sinne, dass, je mehr die einzelne Zelle in ihrer Gestalt von der Mutterzelle abweicht, um so mehr auch die Structur

der ganzen Geschwulst und die functionellen Eigenschaften andere geworden sind.

Dieselben Verhältnisse finden wir auch bei den Sarcomen. Die Osteosarcome, die ihrem Typus nach einer osteoiden Substanz gleichen, bilden Verkalkungen der Zwischensubstanz. Je zellreicher die Geschwulst wird, je mehr sie den Typus des indifferenten Sarcoms annimmt, um so mehr verliert sie die Eigenschaft, ein knöchernes Skelett zu bilden. Analog sind die Verhältnisse bei den Chondrosarcomen, den Myxosarcomen, den Gliosarcomen und vielen anderen, wie das im Cap. II ausführlich auseinandergesetzt wurde.

Die veränderte Function der Zellen maligner Geschwülste drückt sich auch aus durch das Verhalten der Altmann'schen Granula (170). Systematische Untersuchungen sind darüber meines Wissens bisher nicht angestellt worden, da es sehr schwierig ist, das geeignete Material zu bekommen. Soviel habe ich gesehen aus den Fällen, die ich selbst in dieser Beziehung untersuchte, dass in Carcinomzellen die Granula oft äusserst spärlich und ziemlich gross sind. Es kommen Fälle vor, wo sie die Grösse wie in menschlichen Eiern erreichen. Da diese Granula zur Function der Zellen in naher Beziehung stehen, so würde es von Bedeutung sein, wenn einmal untersucht würde, wie sich z. B. die Granula in verschiedenen Mammakrebsen zu denen der normalen Milchdrüse verhalten. Wegen der Beschaffung des Materials könnte eine solche Untersuchung nur an einer chirurgischen Klinik geschehen.

Wie sehr in der Function der Zellen ein Schutzmittel für ihre Existenz zu sehen ist, wurde schon in Cap. IV erwähnt und es wurde dort der Schluss gezogen, dass die Veränderung der Function eine der Ursachen für die regressive Metamorphose in den Geschwulstzellen sei. Man kann natürlich nicht umgekehrt schliessen, dass, wo regressive Veränderungen sind, notwendig eine andere Function sein müsse. Es kann dieselbe Function abgeschwächt oder gesteigert vorhanden sein. Für einzelne Fälle aber könnte die veränderte Function in directen Zusammenhang mit den regressiven Zuständen gebracht werden. Ich verweise hier des Zusammenhangs wegen noch einmal auf die dort ausgeführten Verhältnisse.

Nun haben aber die Zellen maligner Geschwülste eine Eigenschaft, die sie von allen anderen Zellen unterscheidet und die keiner normalen menschlichen Zelle zukommt. Das ist diejenige Eigenschaft, die den Geschwülsten eigentlich den malignen Charakter aufdrückt. Wir bezeichnen eine Geschwulst als maligne, wenn sie in die Umgebung schrankenlos vordringt und wenn sie Metastasen macht. Eine normale Körperzelle ist nur im Stande, an einem ganz besonders eingerichteten Orte, in Beziehung zu ganz bestimmten anderen Geweben zu existiren. Die zahllosen Transplantationsversuche haben erwiesen, dass Epidermis nur auf einer bindegewebigen Grundlage an einer Oberfläche gedeiht, aber zu Grunde geht, wenn man sie

in die Tiefe versenkt, und man ihr die Möglichkeit nimmt, Oberflächen zu bilden. Periostsücke in die Lunge gebracht wachsen noch kurze Zeit und werden dann resorbirt. Welche Gewebe man auch in die vordere Augenkammer eines Kaninchens bringt, alle werden zuerst gut vascularisirt und gehen dann allmälig zu Grunde. Selbst embryonale Gewebe erleiden dieses Schicksal, wie ich mich durch zahlreiche Versuche überzeugt habe. Die Versuche Kaufmann's (178) über Enkatarrhaphie sind für diese Frage deshalb nicht beweisend, weil hierbei der Mutterboden mit transplantirt wurde und so Atherome zu Stande kamen. Zwischen diesen und einer malignen Geschwulst besteht übrigens keine Aehnlichkeit, ebensowenig wie mit den in der vorderen Augenkammer erzeugten Iriscysten. In einzelnen Fällen wurde beobachtet, dass nach Operation von Ovarialcysten Metastasen in der Bauchnarbe entstanden seien, und auch das wurde gedeutet (Ribbert), als ob normale Körperzellen losgelöst zu Metastasen führen könnten. Nun ist es bekannt, wie häufig solche Kystome spontan Metastasen im Abdomen machen, sie gehören also schon an und für sich zu den Geschwülsten, die gelegentlich maligne werden. Nur zwei Gewebsarten, die eine ausserordentliche Verbreitung im Körper zeigen, scheinen überall gedeihen zu können, das sind die Gefäss- und Lymphspaltenendothelien und die Lymphocyten. Diese finden offenbar überall die für sie geeigneten Lebensbedingungen.

Die Zellen maligner Geschwülste nehmen nun im Gegensatz zu den normalen Körperzellen die Eigenschaft an, an den verschiedensten Stellen und in den verschiedensten Organen gedeihen zu können. Wenn dieselben von ihrem Mutterboden losgelöst werden und durch den Lymph- oder Blutstrom in andere Organe geraten, so können sie sich hier vermehren, sich in der ihnen eigenen Weise zusammenordnen und Veranlassung zu einer der Muttergeschwulst gleichen oder ähnlichen Bildung geben. Man muss sich nun nicht vorstellen, dass jede so losgelöste Zelle eine Metastase mache. Sicher gehen solche in grosser Zahl zu Grunde. Das Präparat, dem die Figur 35 entstammt, zeigt das aufs Deutlichste. Es stammt von einer Lymphdrüse bei primärem Mammakrebs. Man sieht neben noch lebenden Zellgruppen andere einzelne Zellen und ganze Zellnester, die vollkommen nekrotisch sind. In anderen Fällen beobachtet man die Weiterentwickelung der Zellen. Dieselbe beginnt schon, wenn der Zellhaufen noch gar nicht organisirt ist, wenn die Zellen noch lose und ungeordnet in einem Lymphgefäss, in einem Thrombus oder in den Gewebsspalten liegen. Die oft zahlreich vorhandenen mitotischen Figuren lassen die lebhafte Entwickelung dieser losen Zellen deutlich erkennen. Sie verhalten sich also zunächst wie selbstständige Lebewesen. Dann ordnen sich die Zellen zu bestimmten Structuren, und schliesslich werden sie, wie oben beschrieben, von Gefässen und Bindegewebe durchwachsen. Nun erst ist die ausgesprochene Metastase fertig. Wehr (179) und Hanau (169) haben durch ihre Experimente gezeigt, dass eine solche Transplantation auch von Tier

zu Tier möglich ist. Doch muss es immer ein Tier derselben Art sein, denn alle Versuche, Carcinome oder Sarcome von Mensch auf Tier oder von Tieren auf solche anderer Art zu übertragen, sind bisher gescheitert. Es muss daran trotz der vielfachen gegenteiligen Angaben in der Litteratur festgehalten werden. Aber gerade die Eigenschaft, die andere Zellen niemals erkennen lassen, zeigen die Geschwulstzellen: sie sind im Stande, von ihrem Mutterboden auf einen anderen verpflanzt weiterzuwachsen.

Wenn man diese Veränderungen charakterisiren will, welche die Geschwulstzellen vor den normalen Körperzellen auszeichnen, so muss man sagen: die Zellen haben an Differenzirung verloren und an selbstständiger Existenzfähigkeit zugenommen, und das ist dasjenige, was ich mit dem Ausdruck der Anaplasie bezeichnet habe, und wenn man sagt, eine Zelle sei anaplastisch, so drückt man damit aus, dass sie weniger differenzirt sei, als ihre Mutterzelle, und eine grössere selbstständige Existenzfähigkeit besitze, als diese. Auf die Begründung dieses Namens kann hier nicht näher eingegangen werden, und verweise ich deswegen auf meine Zellstudien (48). Im einzelnen Falle wird man das den Zellen nicht immer ohne Weiteres ansehen können, besonders dann nicht, wenn die Zellen so wenig von den Mutterzellen abweichen, dass sie nicht von denselben zu unterscheiden sind. Aber sie werden dann diese Veränderung durch ihr anderes Verhalten documentiren, durch ihr Fortwuchern in die Tiefe, durch Bildung von Metastasen und durch Eindringen in die Lymphbahnen. Oder sie werden im weiteren Verlauf der Erkrankung eine deutlich veränderte Gestalt annehmen und sich dann auch morphologisch als anaplastisch documentiren.

Durch die Einführung des Begriffes der Anaplasie gewinnen wir einen tieferen Einblick in den Begriff der Malignität. Etwas Andres habe ich mit diesem Wort nicht bezweckt und speciell keinerlei Betrachtungen über die Aetiologie der Carcinome daran geknüpft. Es ist damit ein Ausdruck gegeben für die Art der Veränderung, die die Zellen eingehen müssen, um maligne Eigenschaften zu besitzen. Sie müssen weniger differenzirt sein und eine grössere selbständige Existenzfähigkeit haben, als normale Zellen. Dass diese Veränderungen zu Stande kommen in malignen Geschwülsten, scheint mir ganz zweifellos, nur wie das geschieht, darüber können verschiedene Ansichten herrschen. Ich will gerne zugeben, dass die asymmetrische Mitose damit nichts zu tun hat, obwohl ich davon noch nicht überzeugt bin. Aber selbst wenn dieser überhaupt eine biologische Bedeutung gar nicht zukäme, so würde doch der Begriff der Anaplasie bestehen bleiben, denn derselbe ist von der Art des Zustandekommens der Veränderungen ganz unabhängig. Und wenn einige Autoren mit grosser Hartnäckigkeit behaupten, dass mit der Bedeutung der asymmetrischen Mitose auch der Begriff der Anaplasie falle, so kann ich darauf nur erwidern, dass von diesen Autoren meine Ausführungen weniger verstanden worden sind, als

nach der Deutlichkeit der Ausdrucksweise zu erwarten war. Für einen Begriff, der einen fertigen Zustand bezeichnet, ist es zunächst ganz gleichgültig, wie dieser Zustand geschaffen wird, das ist dann eine Cura posterior. Die Anaplasie bedeutet aber einen solchen Zustand, der an den Zellen bösartiger Geschwülste beobachtet wurde. Wie dieser Zustand entsteht, wird mit der Histogenese und der Aetiologie der Carcinome in engem Zusammenhang stehen. Aber welche Entscheidung darüber auch die Zukunft bringen mag, der Zustand bleibt deswegen doch derselbe, den ich mit Anaplasie bezeichnet habe.

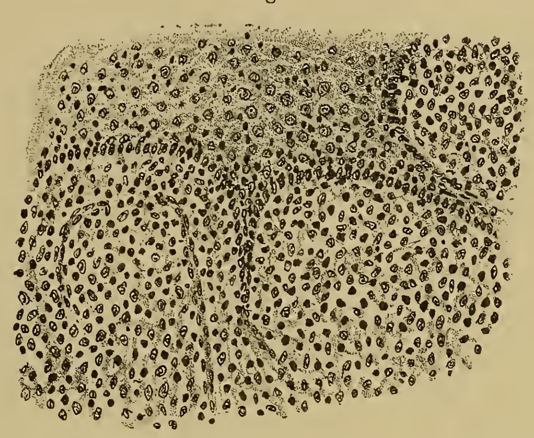
Eine Anzahl Forscher, in neuester Zeit besonders Ribbert (143—152) glauben nun, dass die Veränderung der Zellen nur eine Form- und nicht eine Wesens-Veränderung sei, bedingt durch die veränderte Lage, in die die Zellen gebracht werden. Ribbert sieht den springenden Punkt bei dem Beginn der Carcinomentwickelung in der Durchwachsung der Epithelien durch das Bindegewebe. Dadurch sollen einzelne Epithelzellen abgeschnürt werden und Veranlassung zur Carcinombildung geben. Danach und dadurch sollen die Zellen andere Formen und Eigenschaften erhalten. Die veränderte Lage ist also das Primäre, die veränderte Beschaffenheit das Secundäre. Ich habe stets die entgegengesetzte Richtung vertreten, der sich auch Hauser (181, 182), Hanau (183) u. A. angeschlossen haben. Die Zellveränderung betrachten wir als das Primäre bei der Carcinombildung, und durch diese Veränderung werden die Zellen befähigt, falls sie abgeschnürt werden, in der Tiefe und nach der Tiefe weiter zu wuchern. Es giebt eine grosse Zahl von entzündlichen Processen, Granulationswucherungen etc., bei denen Epithelzellen abgeschnürt werden, dann aber nicht weiter wuchern, sondern zu Grunde gehen. Bei jeder chronischen Entzündung der Cutis mit Proliferation der Epidermis findet sich die von Ribbert beschriebene auch in Fig. 77 abgebildete Verschiebung der Grenze zwischen Epidermis und Bindegewebe an der Spitze der Epithelzapfen und trotzdem ist nicht die Rede von einer malignen Geschwulst. Die Fig. 77 stammt von einer Tuberculosis verrucosa cutis von der Hand eines etwa 30jährigen Mannes.

Wie häufig werden nicht durch Quetschung Epithelien in das Bindegewebe transplantirt. Man braucht nur den Rand einer nicht mit ganz scharfem Messer ausgeführten Wunde mikroskopisch zu untersuchen, und man wird stets einzelne Zellen losgelöst zwischen den Bindegewebsspalten vorfinden. So hundertfach nun auch jedes Individuum im Laufe seines Lebens Quetschwunden erleidet, so ist doch noch niemals nachgewiesen, dass aus einer solchen ohne Weiteres ein Carcinom entstanden sei. Vielmehr entwickeln sich aus Wunden oder Narben Carcinome immer erst nach längerem Bestehen derselben, also jedenfalls nicht aus einfach translocirten normalen Epithelzellen. Dieselben müssen vielmehr immer erst verändert, d. i. anaplastisch geworden sein, bevor sie sich zu malignen Tumoren entwickeln können und es ist eine wohlbegründete Erfahrung der Chirurgen, dass Narbenrecidive von Krebsen dann am leichtesten auftreten, wenn das

Carcinom angeschnitten und seine Zellen in der Wunde verteilt werden. Die anaplastischen Zellen siedeln sich sofort an und wachsen zu neuen Geschwülsten aus.

Es spielt sich hier auf engerem Gebiete derselbe Streit ab, der im Weiteren schon lange unter den Embryologen entbrannt ist, nämlich ob die Differenzirung der Zelle primär entstehe, oder ob sie eine Folge ihrer Verlagerung sei. Aus Gründen, die ich in meinen Zellstudien auseinandergesetzt habe, huldige ich der ersteren Ansicht. Und diese Gründe stehen in so mancher Beziehung zu derselben Frage bei der Carcinombildung, dass ich nicht Bedenken getragen habe, dieselbe ohne Weiteres zu übertragen.

Fig. 77.



Tuberculosis verrucosa cutis. Vergr. Zeiss 4,0. Okular 4. Vermischung der Epithelien mit dem Bindegewebe an der Spitze eines Epithelzapfens.

Ribbert behauptet, dass er bei beginnenden Carcinomen stets zuerst die Abschnürung gesehen habe, noch bevor eine Aenderung der Zellen einträte. Nun ist es aber mit diesen 'beginnenden Krebsen' eine eigene Sache. Entweder die Wucherung ist ein Carcinom, dann zeigt sie die Veränderung der Zellen, oder sie zeigt nur die Isolirung einzelner Zellen, wie sie Ribbert beschreibt, und dann kann man noch nicht wissen, ob sie wirklich sich zu Krebs entwickeln wird. Es ist ja möglich, dass aus solchen Gebilden einmal Krebse werden, aber beweisen lässt sich das nicht, weil sie eben exstirpirt wurden, und die Sache damit erledigt war. Ein beginnendes Carcinom muss doch immer schon die Zeichen des Carcinoms an sich tragen, sonst bleibt es überhaupt ein zweifelhaftes Gebilde. Die kleinsten Carcinome aber, die ich untersucht habe, zeigten immer schon die anaplastische Veränderung der Zellen. Ich glaube nicht, dass sie an Grösse diejenigen von Ribbert, Zahn (184) u. A. übertrafen. Ein Magenkrebs von Bohnengrösse zeigte nach der Tiefe zu gewucherte Drüsenschläuche. Die Zellen waren in ungeordnete Haufen angeordnet und in ihrer Form verändert. Aber eine Bindegewebswucherung bestand nicht, und von einer Ab-

schnürung war nichts zu sehen. Wohl aber ragten die Zellmassen in die auseinander gedrängten Lymphspalten hinein, wie das Klebs (185) schildert. Aehnlich beschreibt auch Hauser (182) seine Bilder, der sich neuerdings wiederholt zur Sache geäussert hat. Ein kaum erbsengrosser Krebs der Portio zeigte mir die gleichen Verhältnisse und ebenso ein gleichgrosser Blasenkrebs, der zufällig bei einem 70 jährigen Manne gefunden wurde. Das waren alles sichere fertige, wenn auch noch junge Carcinome.

Sollte aber das Alles noch nicht genügen, so wüsste ich kein besseres Beispiel anzuführen, als die Paget'sche Krankheit. Hier sieht man die Veränderung der Zellen oft lange schon bestehen, ehe es zu einer Abschnürung kommt und doch kann es nach den Untersuchungen von Karg (142) kein Zweifel sein, dass es sich hier von vorne herein um ein flächenhaft ausgebreitetes Carcinom handelt, das erst in späterer Zeit in die Tiefe wuchert.

Aber auch bei anderen Carcinomen zeigen nicht nur die in die Tiefe gewucherten und isolirten Zellen die anaplastischen Veränderungen, sondern auch die Zellen an der Oberfläche, die gar nicht in einer anderen Lage sich befinden, als die ursprünglichen Epithelzellen, und die also vollkommen Gelegenheit hätten, sich ebenso zu entwickeln, wie die normalen Epithelzellen.

Für viele Fälle muss ich, ebenso wie Hauser, das Abschnüren der Zellen durch das active Bindegewebe überhaupt als den primären Process leugnen. Für die übrigen Fälle, bei denen eine Abschnürung primär stattgefunden hat, oder dieselbe als wahrscheinlich angenommen werden kann, muss immer noch die besondere Zellveränderung eintreten, die ich als Anaplasie bezeichnet habe, denn sonst entsteht nur eine atypische Zellwucherung im Sinne Friedländer's (186), die mit der Carcinombildung nichts zu tun hat.

Wenn man die anaplastischen Eigenschaften der Carcinomzellen studirt, so ist auch noch der starken Vermehrung derselben Erwähnung zu tun. Die Vermehrungsfähigkeit gehört offenbar zu den physiologischen Eigenschaften der Zellen, und es wurde schon in Capitel IV hervorgehoben, dass sie nicht allen Zellen in gleichem Maasse zukommt. Dass nun aber die vermehrte Proliferation, die wir in bösartigen Geschwülsten sehen, durch die anaplastischen Veränderungen bedingt sei, oder überhaupt mit diesen in einem inneren Zusammenhang stehe, ist weder bewiesen, noch von mir jemals behauptet worden. Ribbert, der mir diese Ansicht trotz meines wiederholten Einspruchs immer wieder unterschiebt, hat das offenbar ganz missverstanden. Man kann sich ganz gut vorstellen, dass anaplastische Zellen lange Zeit, ohne sich zu vermehren, liegen bleiben und in Wirklichkeit sehen wir sehr häufig maligne Tumoren jahrelang stationär bleiben, sich sogar zurückbilden, um später aufs Neue zu wuchern. Die Proliferation der Zellen steht in innigem Zusammenhang mit der Aetiologie der Tumoren, und ich habe wiederholt ausdrücklich hervorgehoben, dass die

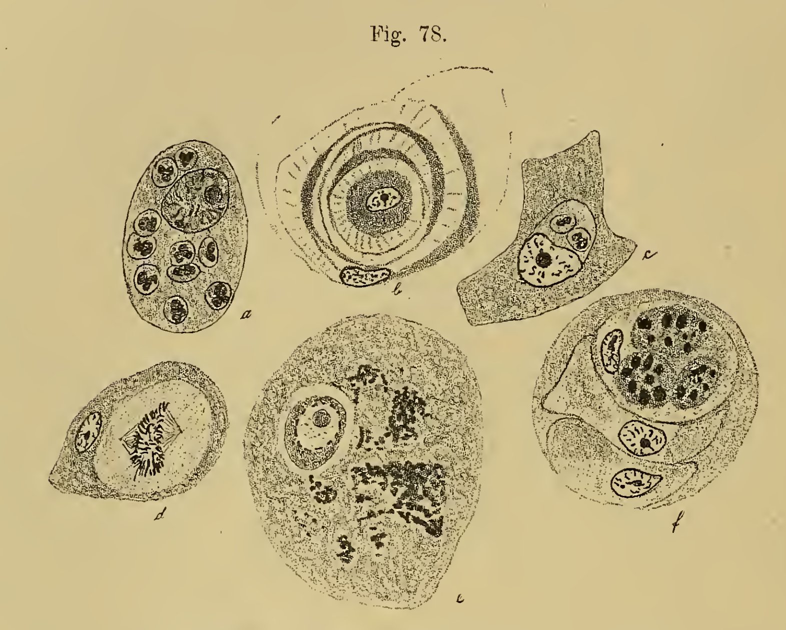
Theorie der Anaplasie mit der Aetiologie nichts zu tun habe. Der Wucherungsreiz geschieht unabhängig von der Anaplasie, trifft er eine normale Zelle, so entsteht eine Hyperplasie im weitesten Sinne des Wortes, trifft er eine anaplastische Zelle, so entsteht ein maligner Tumor. Worin dieser Wucherungsreiz besteht, habe ich bisher absichtlich nirgends discutirt und ich bediene mich wiederum absichtlich dieses ganz allgemeinen Wortes des 'Wucherungsreizes', um keine der bestehenden oder noch auftauchenden Theorien darüber auszuschliessen. Aber ich leugne, was Ribbert behauptet, dass durch einen Wucherungsreiz allein auf das normale Gewebe ein maligner Tumor entstehen könne. Es gehören stets zwei Factoren dazu, der Wucherungsreiz und die anaplastische Veränderung. Es ist auch möglich, dass in manchen Fällen der Wucherungsreiz das Primäre ist in dem Sinne einer Bindegewebswucherung und Abschnürung der Parenchymzellen, wie es Ribbert beschreibt. Immer ist das sicher nicht der Fall, und selbst wenn es das Primäre ist, so beginnt die Carcinombildung erst mit der anaplastischen Veränderung der Zellen.

Ausser diesen anaplastischen Zuständen zeigen nun aber die Zellen maligner Geschwülste noch eine Reihe von Eigenschaften, die wert sind, besonders erwähnt zu werden. Hierher gehört zunächst die Beweglichkeit der Geschwulstzellen. Dieselbe ist zuerst von Virchow bei einem gutartigen Enchondrom (187) beschrieben worden. Später hat sich Grawitz (188) ausführlich damit befasst, und auch von einigen anderen Autoren finden sich Angaben darüber (189—191, 48). Ich selbst habe eingehende Untersuchungen darüber gemacht und kann die Angaben der citirten Autoren bestätigen. Frische Carcinom- und Sarcomzellen bei Körpertemperatur untersucht, zeigen zuweilen eine träge amoeboide Bewegung. Sie senden plumpe Fortsätze aus und verändern ihre Form. Ortsbewegungen habe ich nie eintreten sehen, doch halte ich es für wahrscheinlich, dass dieselben in lebendem Gewebe stattfinden, sodass das Hineingelangen der Zellen in die Lymphspalten z. T. ein actives sein mag. Doch erreicht diese Bewegung sicherlich nicht den Grad, wie bei Leukocyten, denn Geschwulstzellen in wanderndem Zustande habe ich nie fixirt gesehen, während es sehr leicht gelingt, Leukocyten in solchen Phasen zu fixiren. Es geht also wohl die Bewegung nur wenig über das hinaus, was alle jugendlichen und nicht unter einander in Verbindung stehenden Zellen zeigen. Wenn Geschwulstzellen sich zu epithelialen Verbänden aneinandergelegt haben, oder, wie bei den Sarcomen, durch Interzellularsubstanz mit einander verknüpft sind, so muss natürlich jede Beweglichkeit vom Orte überhaupt aufhören.

Eine andere Eigenschaft der Geschwulstzellen ist die Phagocytose. Sie sind im Stande, allerhand lebendes und totes Material in sich aufzunehmen. Von amorphen Gebilden fand ich Blutpigment, Gallenfarbstoffe und Kohlenpartikel sowohl in Carcinom- wie in Sarcomzellen. Einmal fand ich bei einem Magenkrebs mit starkem Icterus in den Zellen der Peritonealmeta-

stasen sehr zierliche Büschel von Bilifulvinkrystallen. Bakterien habe ich wiederholt in Krebszellen gesehen, wenn die Carcinome an der Oberfläche lagen und ulcerirt waren. Sehr lebhaft beteiligen sich die Carcinomzellen an der Vernichtung der umgebenden Zellen, indem sie deren Trümmer in sich aufnehmen und so den fressenden Charakter der Krebse im wahren Sinne des Wortes documentiren. Die Zelltrümmer richten sich nach der Art des betroffenen Gewebes. So findet man Reste von Leberzellen, Muskelstückchen, Teile von elastischen Fasern und andere Dinge in den Ge-

Fig. 78.



Zelleinschlüsse. Vergr. Zeiss Immers. 1,30. Okular 4.

a) Leukocyten. b) Schachtelzellen aus einem Cancroid. c) Leukocyten in einer Alveole. d) Zelle in Mitose in einer ruhenden Zelle. e) Ruhende Zelle in einer anderen mit Chromatolyse des mitotisch geteilten Kerns. f) 3 Zellen mit Chromatolyse in einer ruhenden Zelle, diese mit zwei anderen Zellen in einer vierten, deren Kern nicht sichtbar ist.

schwulstzellen. Weiter werden aber auch lebende Zellen aufgenommen und zwar am häufigsten rote und weisse Blutkörperchen. In Fig. 78a ist eine Carcinomzelle, die mit Leukocyten ganz angefüllt ist, dargestellt und in Fig. 78c eine solche, in der sich zwei Leukocyten in einer scharf begrenzten Höhlung befinden. Endlich können die Geschwulstzellen auch andere Geschwulstzellen in sich aufnehmen und diese entweder vernichten, oder dabei selbst zu Grunde gehen. Fig. 78d zeigt eine Krebszelle, die eine andere in sich aufgenommen hat, welche ihrerseits in Mitose übergegangen ist. Dass durch die Teilung einer Zelle in einer anderen recht complicirte Bilder entstehen müssen, kann man sich leicht vorstellen. Fig. 78e zeigt eine Zelle, deren Kern durch Chromatolyse zerfällt, und in der sich eine andere Zelle befindet. Fig. 78f endlich stellt ein recht complicirtes Bild

dar, wie man es aber durchaus häufig sieht. In einer grossen Zelle, deren Kern verdeckt ist, liegen drei andere Zellen. Zwei derselben sind etwas plattgedrückt, die dritte enthält wiederum drei Zellen in Degeneration und Chromatolyse. Nicht zu verwechseln mit dieser Phagocytose ist die Ineinanderschachtelung von Zellen, die durch das Ausbuchten einer Zelle durch die andere entsteht und sich vorzugsweise in Cancroiden findet. Man wird den Unterschied leicht begreifen, wenn man die Fig. 78b mit den übrigen Zellen dieser Figur vergleicht.

Es ist wohl natürlich, dass in einer parasitenfrohen Zeit, wie die jetzige, die vorher beschriebenen Gebilde als Plasmodien oder Gregarinen gedeutet werden, wofür in Wirklichkeit gar keine Veranlassung vorliegt. In früherer Zeit bildeten diese Zellen ein Hauptargument für die intracelluläre Zellbildung. Heutzutage, wo niemand mehr an einen solchen Vorgang glaubt, bedarf es keiner besonderen Argumente mehr, um diese Anschauung zu widerlegen.

Es ist von jeher als eine der Eigenschaften der malignen Geschwülste diejenige hervorgehoben worden, dass eine Art von Giftwirkung von den Tumoren aus auf den Gesammtorganismus ausgeübt würde. Dadurch erklärte man sich das Zustandekommen der Kachexie. Es ist zweifellos, dass dieser giftige Einfluss häufig nicht von den Tumoren unmittelbar ausgeht. Die Ursache der Kachexie ist vielfach abhängig von dem Sitz der Tumoren, wenn sie die Nahrungsaufnahme verhindern oder die Verdauung beeinträchtigen. In diesem Sinne wirken Oesophaguskrebse, Magentumoren, stenosirende Tumoren des Darms, der Gallen- und Pankreasgänge. In anderen Fällen wird die Kachexie durch die Verjauchung und Eiterung der Tumoren herbeigeführt, wodurch dieselben Zustände entstehen, wie bei Eiterungen überhaupt, in seltenen Fällen sogar eine allgemeine Amyloidinfiltration eintreten kann. Man kann das besonders bei Carcinomen der äusseren Oberfläche beobachten, z. B. bei dem langsam wachsenden Ulcus rodens. Der Ernährungszustand erhält sich hierbei lange Zeit ganz gut, und wird erst allmälig durch die fortwährende Eiterung und die dadurch entstehenden Fiebersteigerungen beeinflusst. Diejenigen Sarcome, die im Innern des Körpers liegen und nicht verjauchen oder zu Eiterungen führen, erzeugen auch bei weitem nicht den Grad der Kachexie.

Auf der anderen Seite aber ist ein Einfluss auf den allgemeinen Ernährungszustand bei vielen malignen Tumoren schon von Anfang an bemerkbar und besonders sind diejenigen Fälle bemerkenswert, bei denen die Kachexie und besonders die Anaemie fast das Hauptsymptom für die klinische Betrachtung darstellen. Es giebt Fälle von klinischer perniciöser Anaemie, die sich anatomisch als Magenkrebse entpuppen, die von Seiten des Magens keinerlei Symptome gemacht hatten. Auch bei den Sarcomen und anderen inneren Tumoren besteht häufig eine auffällige Anaemie und zwar schon in sehr frühen Stadien.

Die Vorstellung ist natürlich sehr verlockend, diese Einwirkung auf den Körper von dem pathologischen Stoffwechsel der anaplastischen Zellen selbst abzuleiten. Ich wüsste auch aus unseren bisherigen Kenntnissen einen stichhaltigen Grund gegen eine solche Annahme nicht herzuleiten. Aber ebensowenig hat sich bisher irgend etwas ergeben, was einen positiven Beweis dafür erbrächte. Bacterienfreie Carcinome, Tieren einverleibt, lassen keinerlei Giftwirkung erkennen, wie ich mich wiederholt überzeugt habe. Ich glaube also, dass man vorläufig nichts darüber aussagen kann, woher die Giftwirkung der malignen Tumoren stammt und ich halte es für wahrscheinlicher, dass dieselbe nicht direct von den Parenchymzellen der Geschwülste ausgeht.

Capitel IX.

Ueber die Histogenese der bösartigen Geschwülste.

Die früheren Besprechungen haben es notwendig gemacht, schon wiederholt der Histogenese zu erwähnen, und besonders der historische Teil wurde schon vorweggenommen, um die Fragen der Einteilung der Geschwülste und der morphologischen Beschaffenheit verständlich zu machen.

Es ist selbstverständlich, dass von einer Frage nach der Histogenese einer Geschwulst im modernen Sinne erst die Rede sein konnte, seit man über die Zusammensetzung der Gewebe überhaupt einige Klarheit gewonnen hatte. Obwohl sich also schon Bichat (192) damit beschäftigte, so brachte er es doch nicht weiter als bis zu der Anschauung, dass das Parenchym der Tumoren eine Ausschwitzung des Stromas darstellte. Auch die Humoralpathologen der nächsten Jahrzehnte, Lännec, Lobstein, Cruveilhier u. A., kamen über diesen Standpunkt nicht hinaus. Zu bewundern ist es dagegen, dass Johannes Müller (5) schon zu recht klaren Anschauungen gelangte, obwohl die zellige Zusammensetzung des tierischen Körpers erst durch seinen Schüler Schwann (6) zur Anerkennung gebracht wurde, und er selbst noch in durchaus humoralen Ansichten aufgewachsen war. Seine Erklärung, dass die bösartigen Geschwülste nicht heterolog im damaligen Sinne, sondern den übrigen Bestandteilen des Körpers analog gebildet seien, wäre sicher schon zu jener Zeit zur allgemeinen Annahme gelangt, wenn nicht Henle sich mit seiner Autorität (193) dagegen ausgesprochen hätte, und so blieben noch alle folgenden Untersuchungen von Vogel (194). Lebert (8), Hannover (45), Rokitansky (96), Bruch (46) u. A. für die Histogenese ganz ohne fruchtbaren Keim.

Die Frage, aus welchen Zellen entwickeln sich die Parenchymzellen der Krebse, war erst in klarer Form zu stellen, nachdem die cellularen Theorien Virchow's existirten, und man ist dann auch unverzüglich an die Lösung derselben herangegangen. Aber schon die Begründer der Zellenlehren, Virchow und Remak, waren über diesen Punkt verschiedener Ansicht, was nicht Wunder nimmt, wenn man bedenkt, dass diese Dinge, über die heutzutage noch so viel Streitigkeiten bestehen, damals mit so

ausserordentlich primitiven Methoden und Instrumenten untersucht wurden. Wenn man ganz aufrichtig bekennt, wie wenig Fortschritte wir gerade in der Frage der Histogenese gemacht haben, trotz unserer trefflichen Mikroskope und technisch vortrefflich behandelten Objecte, so muss man staunen, was jene Männer alles sahen an ihren ziemlich dicken Scheren- und Rasirmesserschnitten oder Zupfpräparaten, und man wird sich nicht wundern, wenn dabei Irrtümer unterliefen.

Virchow stellte bekanntlich die Behauptung auf, dass die Carcinomzellen aus Bindegewebe hervorgingen, und bezeichnete diesen Vorgang als heteroplastisch, während Remak (20) die homologe Entwickelung der Krebse befürwortete. Obwohl Virchow's Ansehen damals der Bindegewebs-Theorie einen fast vollständigen Sieg verschaffte, so hat doch die spätere Zeit gegen ihn entschieden. Wie schon im zweiten Kapitel auseinandergesetzt wurde, haben die Arbeiten von Thiersch und Waldeyer die Entstehung der Parenchymzellen vieler Carcinome aus den Epithelien und Drüsenzellen so überzeugend dargetan, dass an der Richtigkeit dieser Beobachtungen heute niemand mehr zweifelt.

Jedoch hat man gleichzeitig auch jene Tumoren kennen gelernt, die, obwohl von carcinomatösem Bau, sich nicht von Epithelien, sondern von Endothelien entwickeln, so musste man bald einsehen, dass die Frage nach der Histogenese mit den Arbeiten von Thiersch, Waldeyer und deren Nachfolgern noch lange nicht abgeschlossen war, und in Wirklichkeit wogt der Kampf darüber noch heutzutage immer weiter fort. Freilich heisst es nicht mehr hier Epithelien, hier Bindegewebe, sondern die Fragen sind im ganzen viel complicirter geworden, und augenblicklich schwankt der Boden darunter dermassen, dass man nicht sagen kann, ob morgen noch anerkannt ist, was heute festzustehen scheint.

Das hat seinen Grund z. T. in der Fülle der neuen Fragen, die aufgeworfen werden, z. T. aber liegt es im Gegenstand begründet. Kein Mensch hat jemals einen Tumor unter dem Mikroskop entstehen sehen. Alle Angaben, wenn sie auch noch so lebhaft geschildert sind, sind Combinationen und Divinationen aus fixen Objecten. Es giebt also nur zwei Methoden, die Histogenese einer Geschwulst zu eruiren. Die eine ist diejenige, aus Uebergangsbildern einen Schluss zu ziehen. Die andere ist diejenige, welche die Embryologen benutzen, d. h. verschiedene Stadien der Entwickelung zu untersuchen und dadurch Reihen zu bekommen, deren Zusammengehörigkeit mit einiger Zuverlässigkeit angenommen werden kann. Wir sind aber da den Embryologen gegenüber in einem grossen Nachteil. Denn einmal lässt sich die Entwickelung nicht beliebig unterbrechen, und man hat gewöhnlich nur ausgebildete Stadien zur Untersuchung vor sich, ist also in dieser Beziehung rein vom Zufall abhängig, und zweitens ist die Entwickelung der Geschwülste eine so unregelmässige, dass man in den ersten Anfängen nur selten sagen kann, was daraus wird, und wie sich der

weitere Verlauf gestaltet haben würde. Es bleiben also mit wenigen Ausnahmen die Uebergangsbilder übrig, und diese sind immer mehr in Misskredit geraten, seit die modernen Untersuchungsmethoden gezeigt haben, wie viele Irrtümer in früherer Zeit durch dieselben entstanden waren.

Bei den homoiotypischen Geschwülsten, in denen die Gewebe des normalen Körpers genau imitirt sind, wird man nicht leicht in Skrupel geraten. Die Specificität der Zelle im ausgebildeten Körper ist unter gewöhnlichen Verhältnissen ausser allem Zweifel sicher, und wenn wir irgendwo glatte Muskelfasern finden, so wissen wir, dass diese sich nur von glatter Muskulatur entwickeln können. Fettgewebe kann nur vom Fettgewebe ausgehen, und dass sich gewöhnliches Bindegewebe in Fettgewebe verwandele, ist ganz ausgeschlossen; es sind das eben nur ganz bestimmte Bindesubstanzzellen, die sich in Fettzellen verwandeln können. Ein Adenom kann nur so zu Stande kommen, dass seine Epithelien sich von den Drüsenzellen oder Epithelzellen des Mutterorganes aus entwickeln. Darüber wird heutzutage niemand mehr streiten und wird gar nicht mehr im einzelnen Falle verlangen, dass der Zusammenhang der Geschwulstzellen mit den Mutterzellen und directe Uebergänge nachgewiesen werden. Ein Analogieschluss ist hier ohne Weiteres zulässig.

Dasselbe gilt von den malignen Geschwülsten geringerer Anaplasie. Ein Osteo- oder Chondrosarcom mit deutlicher Knochen- und Knorpelbildung kann sich nur von ganz bestimmten Zellen aus entwickeln, die entweder Knochen und Knorpel sind, oder erfahrungsgemäss solche bilden können, wie das Periost, die Dura mater, die Conjunctiva und Sklera, das Stroma des Hodens etc. Ein destruirendes Adenom des Darms wird seine Parenchymzellen immer nur von Darmepithelien herleiten, ein Cancroid der Haut von der Epidermis oder den Haarbalgzellen. Hierbei bestehen wesentliche Schwierigkeiten in der Beurteilung der Histogenese nicht mehr.

Ganz anders aber liegt die Sache, wenn ein Organ aus verschiedenartigen Zellen zusammengesetzt ist, die alle zur Geschwulstbildung Veranlassung geben können, oder wenn die Zellen so stark variirt oder anaplastisch sind, dass ihr Ursprung nicht ohne Weiteres erkannt werden kann. Das erstere kann z. B. der Fall sein in der äusseren Haut, wo sich Tumoren von der Epidermis, den Haarbälgen, den Talgfollikeln und den Schweissdrüsen entwickeln, die, wenn ihre Zellen nicht sehr geringe Anaplasie zeigen, ausserordentlich ähnlich untereinander sein können. In den Lungen entstehen Carcinome aus den Bronchialepithelien, den Alveolarepithelien und den Schweissdrüsen. In der Parotis entstehen alveoläre Tumoren von den Epithelien und Endothelien der Lymphspalten. In den Lymphdrüsen giebt es Rundzellensarcome, die ihren Ursprung von den Lymphocyten, von den Endothelien und vom Bindegewebe nehmen können. Sind die Geschwülste stark anaplastisch, so ist ihre Herkunft überhaupt

nicht mit Sicherheit nachzuweisen und kann nur mit grösserer oder geringerer Wahrscheinlichkeit erschlossen werden.

Zu alledem ist nun noch eine neue Streitfrage hinzugekommen. Rokitansky hatte gelehrt (96), dass die Mitte der Carcinome die jüngsten Teile seien. Er stellte sich vor, dass das Narbengewebe zuerst entstehe und die Parenchymzellen aus der dazwischen abgeschiedenen Lymphe sich bildeten. Demgegenüber wies Virchow (16) nach, dass das Narbengewebe einen Endpunkt der Entwickelung bedeute, eine Art von Heilung, und er lehrte, dass, wenn man die Entwickelung eines Tumors studiren wolle, man die jüngsten Teile, also die Ränder, untersuchen müsse. Dieser Angabe sind bisher alle Autoren auf diesem Gebiete gefolgt, und sie waren dazu um so mehr berechtigt, als man allgemein annahm, dass eine Primärgeschwulst in der Weise wachse, dass aus der Nachbarschaft immer weitere Teile in die Geschwulstmasse umgewandelt würden. Dagegen ist nun neuerdings Ribbert (148) aufgetreten. Er hat in einzelnen Fällen von sehr jungen Carcinomen gefunden, dass sich dieselben von einem Punkte aus entwickeln und nur aus sich heraus weiter wachsen. Ihr Parenchym trat dann wieder mit dem normalen Organparenchym an anderen Stellen in Verbindung, indem es innig an dasselbe heranwuchs und so vortäuschte, als ob diese anderen Stellen in der Umgebung der Geschwulst selbstständig krebsig geworden wären. Diese Befunde hat Ribbert verallgemeinert und geradezu erklärt, dass man aus den Randpartien einer grösseren Primärgeschwulst über deren Histogenese gar nichts mehr aussagen könne, und dass man „die ältesten Theile der Geschwulst untersuchen müsse“, wenn man über die Histogenese etwas finden wolle. Freilich, setzt er hinzu (149), würde man gewöhnlich auch hier nicht viel Aussicht auf Erfolg haben, da gewöhnlich schon zu starke regressive Metamorphose oder Bindegewebswucherung eingetreten sei. Es würde also die Frage aufzuwerfen sein: Entwickelt sich eine maligne Geschwulst von einem Punkte, gewissermassen von einer Zelle aus, oder können immer neue Teile des normalen Gewebes in der Nachbarschaft der Geschwulst maligne entarten.

Wäre die Anschauung Ribbert's durchweg richtig, so würde sie dem Fasse unserer histogenetischen Kenntnisse gänzlich den Boden ausschlagen, denn wir würden sichere Schlüsse nur aus den an den Fingern abzuzählenden Beobachtungen ganz junger Carcinome und Sarcome machen können. Glücklicherweise steht es aber um die Frage doch nicht ganz so schlimm. Es ist anzuerkennen, dass es solche Bilder, wie sie Ribbert beschreibt, giebt, und dass er sie auch für seine Fälle in der Richtung zutreffend deutet, dass das Carcinom von der Oberfläche ausgehen und dann von der Tiefe aus wieder zurück zur Oberfläche wachsen kann, um hier mit den normalen Parenchymbestandteilen in Verbindung zu treten. Der Fehler Ribberts liegt nur in der Verallgemeinerung und in der Vorstellung, dass es eine andere Art der Propagation gar nicht gebe. Ja, ich behaupte, dass

diese andere Art sogar die häufigere ist. Ich besitze eine ganze Reihe Präparate von Epidermiscarcinomen, Magen- und Darmkrebsen u. s. w., an denen ich das aufs Sicherste demonstriren kann, und bei denen von einem Heranwachsen im Sinne Ribberts sicher nicht die Rede ist. Bei Sarcomen, auf die Ribbert ebenfalls seine Theorie ausdehnt, ist er allerdings schwieriger zu widerlegen, aber, meiner Ansicht nach, ist ihm hier auch nicht der Beweis für seine Anschauung in der Weise gelungen, wie bei einigen seiner Carcinome, und er hat die Bilder wohl hauptsächlich aus Analogie der Carcinome zu Gunsten seiner Theorie gedeutet. Zunächst liegt also für die Sarcome noch kein Bedürfniss vor, etwas zu widerlegen, was noch nicht sehr wahrscheinlich gemacht ist. Indessen denke ich mir, dass es hier sein wird, wie bei den Carcinomen, d. h. dass beides vorkommt.

Mir scheint auch hierfür die makroskopische und klinische Betrachtung nicht gleichgültig. Schon Waldeyer (19) hat ausdrücklich erklärt, dass ein ganzes Organ zur krebsigen Entartung disponiren könne und darauf gründet sich die Regel der Chirurgen, wenn irgend möglich, das ganze Organ zu entfernen. Dass aus zurückgebliebenen Teilen eines mit Krebs behafteten Organs neue Carcinome entstehen, wurde früher häufiger beobachtet, als man dieser Regel noch nicht folgte. Heutzutage kann man das noch bei Magen- und Darmresectionen in für die Beobachtung günstigen Fällen sehen. Ich habe einige solche Fälle untersucht, wo nach Entfernung des Primärtumors in der Schleimhaut ein neuer Krebs primär begann. Ribbert wird sagen, das können auch metastatische Geschwülste sein, die secundär in die Schleimhaut gewachsen sind. Das müsste ich aber doch als eine petitio principii zurückweisen, da durchaus keine Veranlassung für eine solche Annahme in meinen Fällen vorlag. Recht häufig beobachtet man am Magen und Oesophagus noch ein anderes Verhältniss, nämlich, dass der Krebs gleichzeitig an mehreren nahegelegenen Stellen beginnt und die verschiedenen Knoten nicht in eine Abhängigkeit voneinander gebracht werden können.

Man muss also, wie ich glaube, daran festhalten, dass maligne Geschwülste von einer umschriebenen Stelle, gewissermassen von einer Zelle ausgehen können, und sich dann aus sich heraus vergrössern, dass sie aber auch auf grösseren Flächen gleichzeitig oder successive entstehen können und ausser der Vergrösserung von innen heraus, die natürlich immer stattfindet, durch Confluiren und Apposition wachsen können.

Nun wird aber weiter gefragt, womit beginnt die erste Entwickelung eines malignen Tumors? Bei dieser Frage hat man von jeher viel zu sehr die Aetiologie mit hineingezogen und das Warum mit dem Wie confundirt. Wir wollen hier die Aetiologie zunächst ganz bei Seite lassen und später darauf zurückkommen. Aber auch das Wie ist nicht so leicht zu entscheiden, denn es steht ausser Frage, dass noch niemand die allerersten Anfänge eines Carcinoms mit Bewusstsein gesehen hat, auch Ribbert

nicht, der seine Tumoren allein für ausreichend klein und alle übrigen bekannten schon für zu weit gediehen hält, um diese Frage zu entscheiden. Es ist doch, wie im vorigen Capitel schon erörtert wurde, erst möglich, ein Ding als Carcinom zu erkennen, wenn es bereits deutlich die Structur desselben hat, dann ist es aber schon ein fertiges Gebilde und nicht ein werdendes. So lange es noch im Werden ist, kann man nicht wissen, was es geworden wäre, wenn es weiter gewachsen wäre. Darin liegt die Unmöglichkeit der Beweisführung aller derjenigen, die solche Dinge untersucht haben, sowohl nach der einen, wie nach der anderen Seite hin. Wir werden nie sehen können, wie ein Krystall zuerst entsteht, das erste, was man sieht, ist immer schon derselbe Krystall, wenn auch noch ein sehr kleiner. Ich habe Carcinome untersucht, die so klein waren, wie sie nur irgend jemandem vorgelegen haben, und ich besitze ein Sarcom der Choreoidea, das fast aus einer zählbaren Anzahl von Zellen besteht, aber das sind alles schon fertige Dinge, und ich kann nicht sagen, dass ich daran wesentlich weiter gekommen wäre in Bezug auf diese Fragen, als an grösseren Objecten auch.

Die Fragen nämlich, um die es sich hauptsächlich handelt, sind die: Entsteht die erste Veränderung im Bindegewebe oder im Parenchym, und welche von beiden ist die wesentliche? Bei der Wichtigkeit des Gegenstandes muss ich noch einmal ausführlich darauf eingehen.

Thiersch (18) hat zuerst eine Schwächung des Bindegewebes angenommen, so dass das Gleichgewicht zwischen Epithel und Bindegewebe gestört werde, und das erstere befähigt werde, in das zweite hineinzuwuchern. Hier wurde also die Veränderung des Bindegewebes als das Primäre und wohl auch als das Wichtigste aufgefasst. Cohnheim (195) glaubte, dass die Geschwülste aus versprengten embryonalen Zellen hervorgingen, die ihren embryonalen Zustand beibehielten und durch irgend einen Reiz später zu wuchern anfingen. Der Schwerpunkt lag also zunächst nach seiner Anschauung im Parenchym. Später fand er diese Theorie doch nicht ausreichend und nahm eine Veränderung im Bindegewebe an, die den liegen gebliebenen embryonalen Zellen erst das Wachstum ermöglichte. Nachdem ist von zahlreichen Untersuchern und besonders von Hauser (181, 182) dem Parenchym wieder die Hauptrolle bei der Entwickelung der Carcinome zugeschrieben worden, während die Veränderungen im Bindegewebe als secundär oder nebensächlich aufgefasst wurden. Ribbert (143—152) hat dann versucht, die Cohnheim'schen und Thiersch'schen Lehren combinirt in veränderter Form wieder zur Geltung zu bringen. Er meint, dass allerdings die Isolation von Zellen von dem ihnen zugehörigen gleichartigen Gewebe[1]) notwendig sei, damit

[1]) Anmerkung: Ribbert gebraucht immer den Ausdruck, dass die Zellen aus dem organischen Zusammenhang getrennt seien und der Herrschaft des Körpers nicht mehr unterstehen. Ich muss bekennen, dass ich das nicht recht verstehe, wenn er das

eine maligne Geschwulst entstehe, dass aber diese Isolation nicht durch embryonale Verwerfung zu entstehen brauche, sondern auch später noch durch Entzündungen hervorgebracht werden könne. Die Veränderungen, die man an den Zellen der malignen Geschwülste wahrnimmt, hält er für secundär und ohne Bedeutung, und erklärt sie als Folge der excessiven Wucherung und des unreifen Stadiums, in dem die Zellen in malignen Geschwülsten verbleiben. Abgesehen von den Gründen, die Hauser, Hanau u. A. diesen Ausführungen entgegen gehalten haben, kann ich aus meinen eigenen Beobachtungen Folgendes vorbringen.

An den jüngsten Carcinomen, die ich beobachtet habe, ist die Zellveränderung, die ich als Anaplasie bezeichne, wie gesagt, bereits vorhanden. Diese Zellveränderung ist aber nicht ein jugendliches Stadium, denn sie findet sich in der Weise nicht an jugendlichen Zellen derselben Gewebe bei anderen Wucherungsprocessen, sondern ist den malignen Geschwülsten eigentümlich. Wenn die Zellen in solchen Tumoren ein höheres Alter erreichen, so bilden sie sich nicht zu Formen aus, wie sie im normalen Gewebe vorkommen. Das kann man am besten bei sehr langsam verlaufenden Cancroiden beobachten. Wäre die Anschauung von Ribbert richtig, so müssten nur Formen entstehen, die man auch bei anderen Productionen junger Zellen wiederfindet. Es entstehen aber bei starker Anaplasie Zellen, die in ihrem morphologischen, functionellen und formativen Verhalten sich unterscheiden von allen übrigen bekannten Körperzellen. Es müssten ferner die Zellen bei höherem Alter die Formen normaler Körperzellen annehmen, was sie niemals tun, selbst bei geringerer Anaplasie. Demnach nehme ich eine Art-Veränderung der Zellen in den malignen Geschwülsten an, eine echte Metaplasie und keine Variation, natürlich nicht in dem Sinne, dass eine andere bisher bekannte Zellenart entstände, sondern dass eine neue Art entsteht, die bisher in dieser Weise im Körper nicht vorhanden war. Ribbert (149) wendet dagegen ein, dass eine solche Entdifferenzirung völlig ohne Analogie dastehe und deshalb schon sehr unwahrscheinlich sei. Bei der Häufigkeit und der Mannigfaltigkeit der malignen Geschwülste scheint es mir Analogie genug, wenn ein Process bei diesen allein als charakteristisch auftritt. Aber es ist auch gar nicht ganz ohne Analogie, sondern sowohl die Eizelle, als auch die Spermazelle werden aus einer Epithelzelle entdifferenzirt durch zwei verschiedene complicirte Processe. Es steht theoretisch dem also nichts entgegen, dass das auch noch auf irgend eine andere Weise möglich ist, und theoretisch ist doch der obige Einwand Ribbert's auch nur.

Um ganz objectiv zu sein, will ich hier noch einmal erwähnen, dass es Tumoren giebt, an denen ich die anaplastischen Veränderungen der Zellen

---

wörtlich meint. Wenn eine Zelle sich so verhält, wie er sagt, so wüsste ich nicht, wie sie noch ausreichend ernährt werden könnte. Er meint es aber wohl so, wie ich es hier ausgedrückt habe.

nicht nachweisen konnte, und die sich doch klinisch als maligne erwiesen haben. Bei diesen habe ich zu meinen Gunsten angenommen, dass die Anaplasie so gering sei, dass man sie nicht sehen könne, und das ist natürlich nur eine Hypothese, die ich für meine Theorie brauche, und gegen die ich bisher nichts Logisches habe beibringen können.

Es spricht weiter gegen die Ribbert'sche Auffassung, dass es Carcinome giebt, ganz kleine und auch grössere, bei denen die entzündlichen Veränderungen im Stroma ganz fehlen. Es giebt ferner solche, bei denen die Zellen schon die anaplastischen Veränderungen zeigen, ohne dass Zellen abgeschnürt sind. Ich habe einen solchen Fall von der Haut untersucht, der sehr beweisend war. Von einer Abschnürung war noch gar keine Rede als der Tumor exstirpirt wurde, dann aber recidivirte er und machte Metastasen, ein Beweis dafür, dass es sich wirklich um ein Carcinom handelte.

Nun werden aber, wie schon im vorigen Capitel erwähnt wurde, unzählige Male im Körper Zellen abgeschnürt, ohne dass es zur Carcinombildung kommt. Das sieht man bei jeder Quetschwunde, bei chronischen Phlegmonen der Haut, beim Lupus, kurz bei all' den Processen, wo sogenannte atypische Epithelwucherungen entstehen. Gerade der Verlauf einer chronischen Phlegmone ist sehr charakteristisch. Die Epidermis wuchert in das Granulationsgewebe hinein, man sieht massenhafte Kernteilungsfiguren, auch pathologische, aber die physiologischen behalten die Form der normalen Epidermiszellen. Das Granulationsgewebe wächst auch in die Epidermis hinein und schnürt einzelne Zellen ab. Was aus diesen wird, weiss ich nicht, wahrscheinlich gehen sie zu Grunde. Was aber aus der ganzen Sache wird, ist den Chirurgen sehr genau bekannt. Jedenfalls niemals ein Carcinom. Häufig wird nach langwieriger Behandlung Patient und Arzt der Sache überdrüssig und dann wird operirt. In vielen Fällen aber heilt die Affection aus, dann geschiet das, was beim Carcinom niemals vorkommt, die jungen Epidermiszellen werden wieder zu alten, und der Process der Verhornung nimmt seinen regulären Verlauf. Das Granulationsgewebe geht in Narbengewebe über, und der Process ist abgeschlossen. Wenn die entzündliche Abschnürung von Zellen allein genüge, um ein Carcinom zu erzeugen, so müsste aus solcher chronischen Phlegmone unzählige Male Carcinom werden. Daraus und aus allen den vorherigen Ausführungen schliesse ich, dass die Anaplasie der Zellen dazu nötig ist. Es kann sein, dass diese durch primäre Wucherung im Bindegewebe und durch Abschnürung erzeugt werden kann, ich weiss es nicht, glaube es aber nicht, denn sie kann auch ohne das zu Stande kommen. Möglich ist, dass die Entzündung auf den Verlauf des Tumors einen Einfluss hat, indem die Lymphspalten geöffnet werden, und so den anaplastischen Zellen der Eintritt erleichtert wird. Sehen wir doch, dass zuweilen sogenannte gutartige Geschwülste nach Aetzung, d. h. Erzeugung einer Entzündung maligne werden. Es soll also die Entzündung nicht zu gering angeschlagen werden. Aber die Anaplasie ist da-

zu notwendig, ohne diese giebt es kein Carcinom, wohl aber giebt es ein solches ohne Entzündung.

Wir sind also nun zu der Ueberzeugung gekommen, dass histogenetisch ein maligner Tumor in der Weise entsteht, dass Zellen sich in einer bestimmten Richtung verändern, anaplastisch werden, in Wucherung geraten und sich zu den verschiedenen morphologischen Gestaltungen zusammenschliessen. Dies kann geschehen mit oder ohne wesentliche Beteiligung des Stromas, mit oder ohne Entzündung im Bindegewebe, die vorangehen oder nachfolgen kann.

Alle diese Verhältnisse werden nun weiter complicirt dadurch, dass die Entstehung eines malignen Tumors nicht in dem normalen Gewebe zu Stande kommt, sondern dass dies Gewebe vorher pathologisch verändert war. Diese Veränderungen sind häufig entzündlicher Natur in weitester Bedeutung, und das ist gerade eine Hauptstütze gewesen für die Anschauungen Ribbert's (197—203). Man hat Carcinome beobachtet, die sich aus Lupus entwickelt haben. Nachdem der Lupus jahrelang bestand, entwickelte sich plötzlich an irgend einer Stelle ein Cancroid oder ein Ulcus rodens. Es wird natürlich bei der Seltenheit dieser Fälle (196) die Frage offen bleiben, ob der Lupus zu dem Carcinom in irgend einer Beziehung stand, oder ob es sich nicht hier um eine zufällige Complication handelt. Ich neige weder der einen noch der anderen Seite zu. Sicherlich besteht aber ein Zusammenhang zwischen gewissen Geschwürsbildungen und Carcinomen. Es sind besonders zwei Formen zu nennen: die chronischen Unterschenkelgeschwüre und das Ulcus rotundum des Magens (199, 207). In beiden Fällen könnte man auf die Idee kommen, dass die Geschwüre von vorne herein carcinomatös gewesen seien. Indessen lassen sich diese Dinge doch ganz gut unterscheiden. Schon makroskopisch erkennt man deutlich die krebsige Infiltration an der Härte und der wulstigen Schwellung. Dieselbe ist wohl niemals auf das ganze Geschwür ausgedehnt, sondern in der Regel auf eine Seite oder einen Teil desselben beschränkt, während der übrige noch die charakteristischen Erscheinungen des Geschwürs erkennen lässt. Ich möchte meinen, dass die Krebsbildung häufiger vom Rande, als von der Mitte des Geschwürs ausgeht. Ist die makroskopische Betrachtung nicht zuverlässig, so giebt die mikroskopische fast immer ein sicheres Resultat, indem man an irgend einer Stelle noch gewöhnliches Geschwür ohne Krebs findet. Auch in schon vollständig consolidirten Narben kann sich Carcinom entwickeln. Auffallend häufig sind das Brandnarben (197) z. B. der Haut an den Extremitäten oder im Gesicht. Auch Jahre nach einer Laugenätzung im Oesophagus sah ich einen Krebs entstehen.

Neben diesen entzündlichen Antecedenzien entstehen maligne Geschwülste auch aus anderen Tumoren, d. h. wir beobachten, dass eine jahrelang be-

stehende Geschwulst plötzlich wächst, in die Tiefe vordringt und Metastasen macht. Solche Tumoren können erworben oder angeboren sein. Die erworbenen sind Warzen, Polypen, Adenome, Strumen und dergleichen (204—209). Es liegt in der Natur der Sache, dass niemals aufgeklärt werden kann, ob die Gebilde von bestimmter Structur sind, die sie etwa von vorne herein zu malignen stempelt. Entweder werden sie exstirpirt, wenn sie maligne geworden sind, und dann tragen sie den Charakter maligner Geschwülste, oder es werden für die makroskopische Betrachtung ganz gleiche Gebilde untersucht, und dann weiss man nicht, ob sie jemals maligne geworden wären. Deswegen kann man sich nicht verhehlen, dass die Vorstellung von dem Uebergange einer gutartigen Geschwulst in eine bösartige theoretisch auf sehr schwachen Füssen steht, so zuverlässig auch die klinischen Beobachtungen erscheinen. Ich meines Teils zweifele nicht an der Richtigkeit dieser Beobachtungen, aber über die subjective Ueberzeugung kommt man da nicht hinaus.

Dass sich jedoch aus angeborenen Geschwülsten und Heterotopien recht häufig maligne Tumoren entwickeln, unterliegt keinem Zweifel. Vornehmlich sind hier die Naevi der äusseren Haut zu nennen und von diesen wieder eine ganz besondere Art. Nicht alle Naevi sind in gleicher Weise für die Entstehung von Geschwülsten gefährlich, sondern es sind das vorzugsweise diejenigen, welche eigentümliche grosse Protoplasmazellen enthalten, die in keinem Zusammenhang mit der Epidermis stehen. Ueber diese Zellen und ihre Herkunft ist viel gestritten worden. Bald sind sie für heterotopirte Epidermiszellen gehalten worden, bald für Endothelien, bald für embryonale Bindegewebszellen. Neuerdings hat Unna (210) wieder den epidermoidalen Charakter derselben verteidigt. Ich stimme indessen ganz mit Ribbert (211) und Anderen überein, dass es sich hier um Zellen der Bindesubstanzreihe handelt. Sie haben eine grosse Aehnlichkeit mit den grossen Zwischenzellen der Hoden, der Glandula carotica und coccygea und den Pigmentzellen des Auges, alles Zellen der Bindesubstanzreihe. Ich finde zwischen ihnen immer deutlich eine Interzellularsubstanz, manchmal hängen sie untereinander durch Fortsätze zusammen. Niemals habe ich einen directen Zusammenhang mit der Epidermis nachweisen können. Diese Zellen bilden, was ich auch Unna gegenüber durchaus festhalten muss, niemals Carcinome, sondern stets Sarcome. Freilich können diese bei schwächerer Vergrösserung zuweilen carcinomatös aussehen durch ihr breites Stroma. Aber mit diesem hängen die Zellen immer durch Zwischensubstanz zusammen und verhalten sich also auch in dieser Beziehung wie die grossen Zwischenzellen des Hodens, die ganz ähnliche Geschwülste machen können.

Was nun auch diese Zellen seien, jedenfalls steht so viel fest, dass von ihrer Anwesenheit die besondere Geschwulstgefahr eines Naevus ausgeht, gleichgültig, ob im übrigen der Naevus behaart oder unbehaart, pigmentirt oder unpigmentirt ist. Es besteht sogar das eigentümliche Ver-

hältniss, dass Naevi, ehe sie maligne werden, sich zuweilen pigmentiren, oder, wenn sie pigmentirt waren, zuweilen ihr Pigment verlieren.

Betrachtet man diese Zellen als embryonale Verwerfungen, so würden sie mit vielen ähnlichen Vorgängen in Analogie zu bringen sein. Es ist ja das gerade, was der Cohnheim'schen Theorie zu Grunde lag, und wofür sich zahllose Beispiele beibringen lassen. Dahin gehören die branchiogenen Carcinome am Halse, die aus Resten der Kiemengangsepithelien entstehen. Dahin gehören die mehrfach schon erwähnten Grawitz'schen Nebennierentumoren in den Nieren (158). Dahin gehören endlich die Teratome, in denen sich Sarcome und Carcinome entwickeln. Solche sieht man in den Hoden, den Ovarien, den Nieren, am Steissbein u. s. w. Aber alle diese Dinge sind doch nicht annähernd so zu malignen Geschwülsten disponirt, wie jene Naevi der äusseren Haut, und so habe ich mir allmälig die Vorstellung angewöhnt, dass die grossen Zellen der Naevi anaplastische Bindegewebszellen seien, die nur eines leichten Anstosses zur Wucherung bedürfen, um sich in maligne Geschwülste zu verwandeln.

Wenn man einen Ueberblick auf die Casuistik der Geschwülste wirft, so findet man, dass es keine Gewebe im menschlichen Körper giebt, aus denen sich nicht gelegentlich maligne Geschwülste entwickeln könnten, vielleicht mit alleiniger Ausnahme der Ganglienzellen und der gestreiften Muskulatur. Wohl giebt es ganglionäre Gliome, aber diese sind nicht im eigentlichen Sinne maligne; es ist nie beobachtet, dass sie Metastasen machen oder durch die Pia und Dura etwa in den Knochen durchgewachsen wären. Was die gestreifte Muskulatur betrifft, so ist, seit Virchow (212) an der älteren Litteratur Kritik geübt hat, meines Wissens kein Fall von Rhabdomyom beschrieben worden, der sich nicht als teratoid herausgestellt hat, und maligne Geschwülste, deren Parenchym aus gestreiften Muskelfasern hervorgegangen wäre, sind ganz unbekannt geblieben. Wohl hat man maligne Geschwülste mit gestreifter Muskulatur beschrieben, aber das waren alles Sarcome, die in Teratomen entstanden waren, und in denen die Muskulatur nur eine zufällige Beimischung darstellte. Diese beiden Zellarten, die Ganglienzellen und die gestreifte Muskulatur, sind die höchst differencirten des menschlichen Körpers, und es ist wohl möglich, dass sie die Fähigkeit, anaplastisch zu werden, nicht mehr besitzen. Sie sind auch gleichzeitig diejenigen Zellarten, welche die geringste Fähigkeit zur Regeneration, d. i. Wucherungsfähigkeit besitzen. Man könnte dadurch auf die Vorstellung kommen, dass die Neigung zur Geschwulstbildung mit der Wucherungsfähigkeit an und für sich in einem Zusammenhange stehe. Das ist indessen nicht der Fall, wie ein einfacher Ueberblick lehrt. Primäre maligne Geschwülste des Leberparenchyms sind ausserordentlich selten, obwohl die Leber die grösste Regenerationsfähigkeit be-

sitzt von allen Drüsen des menschlichen Körpers. Die Drüsen des Magens wachsen überaus leicht zu Geschwülsten aus, obwohl nach Verletzungen des Magens die Regeneration der Drüsen eine sehr geringe ist und auch flache Geschwüre nur mit Narbenbildung heilen. Auch die Nebennierenzellen haben nur eine geringe Regenerationsfähigkeit und doch sind Geschwülste aus denselben nicht selten. Bei der Häufigkeit der Gliome müsste man bei der Glia eine viel grössere Regenerationsfähigkeit voraussetzen, als sie in Wirklichkeit besitzt, wenn ein solcher Zusammenhang bestände. Dieser ist also nicht nachzuweisen, weder für die malignen Geschwülste, noch für die eigentlichen Tumoren überhaupt. Wovon es abhängt, dass sich in einigen Gewebsarten besonders leicht maligne Geschwülste entwickeln, in anderen aber nicht, ist bisher noch ganz unbekannt. Man muss sich damit genügen lassen, dass die verschiedenen Gewebsarten und Organe eine verschiedene Disposition zu malignen Tumoren haben.

Während es nun in Wirklichkeit ausser den Ganglienzellen und den quergestreiften Muskeln keine Gewebsart giebt, die nicht gelegentlich maligne Geschwülste liefere, so könnte man glauben, dass auch vom Fettgewebe aus sich Sarcome nicht entwickeln könnten, da man nie etwas von malignen Lipomen gehört hat. Es giebt wohl Lipome, die recidiviren und solche, die sich flächenförmig ausbreiten und grosse Strecken einnehmen, aber solche, die Metastasen gemacht hätten und sich destruirend auf andere Organe ausgebreitet hätten, sind ganz unbekannt. Das hängt nun aber mit der Natur des Fettgewebes zusammen, dass die malignen Tumoren desselben nicht Lipome, sondern Sarcome sind, die von Fett in den Zellen nichts erkennen lassen. Wenn man untersucht, wie ein Lipom wächst, so wird man in den Fettzellen vergebens nach Mitosen suchen. In dem Stadium, wo die Fettzelle mit Fett erfüllt ist, teilt sie sich nicht, sondern nur, wenn sie fettfrei ist und dann ist sie nicht von einer Bindegewebszelle zu unterscheiden. Das Lipom wächst also zunächst als Fibrom, natürlich nicht so, dass sich ein grosser Fibromknoten bildet, sondern mehr successive. Die älteren Zellen füllen sich dann mit Fett und geben das charakteristische Bild des Lipoms. Die anaplastische Form der Fettzelle ist aber nicht mehr im Stande, Fett aufzunehmen, sie ist nicht zu unterscheiden von der des gewöhnlichen Bindegewebes, und so werden auch die malignen Geschwülste des Fettgewebes sich nicht unterscheiden lassen von Sarcomen des Bindegewebes.

Nach alledem, was in den früheren Capiteln gesagt wurde, brauchen wir nicht wieder auf alle Gewebsarten und Organe, aus denen sich maligne Geschwülste entwickeln, einzugehen, sondern es erübrigt nur noch einiges über die Histogenese derjenigen Geschwülste zu sagen, deren Structur durch die anaplastischen Veränderungen der Zellen und die entsprechende Ausbildung des Stromas allein noch nicht erklärt ist. Das betrifft die Tumoren der Endothelien und die malignen Kystome.

Was die Geschwülste der Endothelien, die sogenannten Endotheliome betrifft, so ist zu bemerken, dass dieselben gewöhnlich von Zellen abgeleitet werden, denen man drei verschiedene Namen gegeben hat. Die ersten sind die Epithelien der Blut- und Lymphgefässe, die Endothelien im engeren Sinne. Die zweiten sind Zellen, die die Lymphscheiden der Gefässe auskleiden, an einzelnen Stellen den Gefässen von aussen, wie Epithelien aufsitzen und besonders an der Pia mater und dem Plexus chorioides eine starke Entwickelung erfahren, die sogenannten Perithelien. Die dritten sind die Virchow'schen epithelioiden Zellen, die in den Lymphspalten zwischen dem Bindegewebe liegen. Nach der Art, wie sich alle diese Zellen bei den entzündlichen Processen, bei Geschwulstbildungen und endlich bei der Mitose benehmen, ist zu schliessen, dass sie eng zusammen gehören, wahrscheinlich sogar identische Zellarten sind. Da sie sich sämtlich bei der Bildung der als Endotheliome bekannten Tumoren beteiligen, so lässt sich auch eine Trennung in Bezug auf die histogenetischen Verhältnisse nicht vornehmen.

Der Nachweis, dass sich Tumoren sowohl carcinomatösen, wie sarcomatösen, sogar adenomatösen Baus von diesen Zellen aus entwickeln, ist recht schwer zu führen, und bei den meisten kommt man über eine gewisse Wahrscheinlichkeit nicht hinaus. Es ist daher nicht wunderbar, dass es immer noch einige Untersucher giebt, die an der Existenz endothelialer Tumoren überhaupt zweifeln. Ich glaube, dass dieses Extrem ebenso unberechtigt ist, wie die Anschauung, die seiner Zeit durch Köster (25) vertreten wurde, dass ein grosser Teil der Carcinome sich von den Endothelien entwickele, oder dass, wie es Amann (92) beschrieben hat, sowohl Epithelien, wie Endothelien an der Entwickelung derselben sich beteiligen. Der Grund für die Schwierigkeit der Erkenntniss liegt in der ausserordentlichen Mannigfaltigkeit dieser Tumoren, deren Formen schon im Capitel III besprochen wurden. Schon bei den gewöhnlichen Entzündungen einzelner Organe, z. B. an der Portio vaginalis, an der Pleura und anderwärts, gehen die Endothelien in Formen über, die sie vollständig als Pflaster- und sogar als Cylinderepithelien erscheinen lassen. Man ist oft kaum im Stande, einen Gefässschnitt an solchen Stellen von einem Drüsenschlauch zu unterscheiden. Dazu kommt die oft mächtige und eigentümliche Entwickelung des Stromas zu myxoidem oder chondroidem Gewebe, wobei das eigentliche, von den Endothelien stammende Parenchym auf ein Minimum reducirt wird. Daher kommt die ausserordentlich wechselnde Anschauung über diese Tumoren, die, man kann sich das nicht verhehlen, nicht unwesentlich der Mode unterworfen ist. Augenblicklich befinden wir uns in einem Stadium, in dem eine gewisse Neigung besteht, endotheliale Tumoren zu sehen. Vor etwa 10 Jahren war gerade das Umgekehrte der Fall. Es ist ein grosses Verdienst Volkmann's (213), die sehr zerstreute Litteratur über diesen Gegenstand gesammelt, und selbst durch eingehende Studien bereichert zu

haben. Es wird diese Festlegung der Tatsachen es vielleicht verhindern, dass wir nach weiteren 10 Jahren wieder in eine vollständige Negation der Endotheliome verfallen.

Am meisten an die Gefässbildung lehnen sich an, und sind daher am sichersten von Endothelien herzuleiten gewisse maligne Tumoren, die in den Knochen und recht häufig in den Nieren vorkommen. Wie die Fig. 79 zeigt, haben sie eine weitgehende Aehnlichkeit mit Drüsengeschwülsten und ich trage in der Tat kein Bedenken, sie als Adenoma endotheliale zu bezeichnen (214). Sollte indessen jemand Anstoss an diesem Namen nehmen, so steht nichts im Wege, sie auch Endothelioma adenomatosum zu nennen.

Fig. 79.



Endothelialer Tumor mit adenomatöser Structur am Oberarm. Vergr. Zeiss 4,0. Okular 4.

In den Nieren konnte ich ihre Histogenese vollkommen sicher verfolgen. Man sieht dort neben einander Hohlräume, die mit Blut gefüllt sind und eine flache endotheliale Ausbildung besitzen. Daneben findet man solche Stellen, an denen sich die Endothelien teilweise zu hohen kubischen oder cylindrischen Epithelien umgewandelt haben. Dann kann man Partien finden, wo sich aus diesen blutgefüllten Räumen Ausstülpungen gebildet haben, und endlich schnüren sich diese Ausstülpungen ab und sind dann nicht mehr mit Blut gefüllt. Diese Tumoren haben von jeher eine sehr verschiedene Deutung erfahren. Vielfach sind sie als Adenome beschrieben worden (215) und man hat dann ihre Epithelien von denen der Niere abgeleitet. Später hat man sie als Struma suprarenalis aberrans zu den Grawitz'schen Tumoren gezählt (41). Der Unterschied von diesen Tumoren tritt jedoch deutlich hervor, wenn man die Fig. 79 mit der Fig. 80 vergleicht, die einen echten solchen Tumor darstellt. Die schlauchförmige Anordnung der stark in Fettmetamorphose übergegangenen Zellen, das mangelnde Lumen, die starke morphologische Aehnlichkeit mit der Structur der Nebenniere wird meist vor Verwechselungen schützen.

Nächst dem Adenoma endotheliale sind es die perithelialen Angiosarcome, deren Herkunft von diesen Zellen am gesichertsten ist. Aber bei den sarcomatösen, den carcinomatösen Formen und vielen Mischtumoren kann die Histogenese oft nur per exclusionem gefunden werden. Das gilt auch von den skirrhösen Endotheliomen des Magens, auf die ich neuerdings hingewiesen habe (214), indem ich den endothelialen Skirrhus von dem epithelialen unterschied. Auch am Oesophagus und am Uterus habe ich solche Formen gesehen und halte es nicht für ausgeschlossen, dass sie auch anderwärts vorkommen. Ribbert (148, 149) hat gemeint, der von mir beschriebene Skirrhus endothelialis ventriculi stamme von Heterotopien der Magendrüsen oder des Pankreas. Aus seinen Angaben geht nicht hervor,

Fig. 80.



Tumor suprarenalis renis, der sich als sehr maligne erwies. Vergr. Zeiss 4,0. Okalar. 4.

auf welche eigenen Beobachtungen er diese Behauptung stützt, vielmehr macht es den Anschein, als ob das seinerseits eine rein theoretische Vermutung sei. Dem gegenüber muss ich das Resultat meiner eigenen Untersuchungen über die Entstehung dieser Formen des Skirrhus durchaus aufrecht erhalten, da in meinen Fällen gar keine Veranlassung für die Annahme einer Heterotopie vorlag, die doch erst erwiesen werden müsste.

Die malignen Kystome sind Tumoren, die fast ausschliesslich von den Ovarien ausgehen. Man darf dieselben natürlich nicht verwechseln mit der Entwickelung eines Carcinoms in einer Cyste, wie es bei Dermoidcysten der verschiedensten Organe, den branchiogenen Carcinomen und den Carcinomen in Atheromen vorkommt. Mit Ausnahme des in Capitel II erwähnten Kystoms des Hodens ist mir kein anderes in diesem Organ bekannt. Die unter dem Namen maligne Kystome des Hodens beschriebenen Tumoren (76) sind sämtlich

Combinationen von Kystomen und Carcinomen, bei denen sich das Carcinom zwischen den Cysten entwickelt, und schon bei den Primärtumoren vorhanden war. Die malignen Kystome der Ovarien entwickeln sich entweder von der Oberfläche, oder von den Graaf'schen Follikeln. Von den Wandungen aus sprossen sowohl nach der Innenfläche zu, wie nach aussen papilläre Wucherungen, die mit den gleichen Epithelien bekleidet sind, wie die Cysten selbst, und als secundäre Bildungen aufzufassen sind. Es entsteht also immer zuerst eine Cyste, und in diese wachsen erst die Zotten hinein. Die Histogenese kann man am deutlichsten an den Metastasen verfolgen. Zuerst entwickelt sich ein kleiner solider Zellhaufen, ähnlich einer Morulakugel. In dieser bildet sich, nicht durch Erweichung, sondern durch Umlagerung der Zellen eine Höhlung, wie bei der Blastula. Durch weiteres Wachstum dehnt sich nun diese Cyste mehr und mehr aus, oder es finden die papillären Wucherungen in dieselbe statt, die sie ganz ausfüllen können. Die papillären Excrescenzen an der Oberfläche nach aussen zeigen sich gewöhnlich nur an dem Primärtumor.

Auch in den Nieren kommen in ganz gleicher Weise Tumoren zu Stande, die jedoch ihre cystische Gestalt vollständig verlieren, und als reine Papillome auftreten, deren Metastasen auch niemals rein cystisch, sondern stets von Papillen erfüllt sind. Die übrigen Kystome sind entweder nicht maligne, wie diejenigen des Pankreas, oder es handelt sich um cystische Geschwülste, die durch centrale Erweichung zu Stande gekommen sind. Dahin gehört das Cystosarcom der Mamma und die cystischen Gliome des Gehirns.

Es war schon wiederholt von der Entstehung der Metastasen maligner Geschwülste die Rede. Schon Langenbeck (134) ging von der Ueberzeugung aus, dass dieselben auf dem Wege der Transplantation entständen und seit Waldeyer das durch viele Untersuchungen erhärtet hat (19), hat man diese Anschauung in unzähligen Fällen bestätigen können. Natürlich kann man nicht in jedem Falle die Histogenese der Metastasen nachweisen. Aber wo dies möglich war, hat man immer die Transplantation von Geschwulstzellen gefunden. Jenny (121) hat das neuerdings bei den Ratten der Hanau'schen (160, 161) Versuchsreihe ausführlich studirt und man kommt oft genug in die Lage, beim Menschen seine Angaben bestätigen zu können.

Virchow nahm drei Formen der Krebsverbreitung an. Erstens die Propagation, d. h. die directe Verbreitung eines Tumors auf ein Nachbarorgan. In vielen Fällen handelt es sich hier schon um Metastase, indem die Geschwulstmassen mikroskopisch betrachtet durch neugebildetes oder vorgefundenes Stroma von einander getrennt sind. In anderen Fällen ist wirklich ein directer Zusammenhang wahrnehmbar. Die zweite Form war die eigentliche Metastase, von der schon in Capitel V ausführlich die Rede

war. Der dritte Modus war die Dissemination. Dabei kommt es zur Ausstreuung von Geschwulstteilen in serösen Höhlen. Die Teile bleiben dann an vertieften Stellen, oder wo sich sonst Hindernisse bilden, hängen und entwickeln sich zu neuen Tumoren. Am schönsten sieht man das im Abdomen, wo die Tumoren oft perlschnurartig am Mesenterialansatz des Darmes sitzen. Diese Art der Verbreitung würde also vollständig analog sein der Metastasenbildung überhaupt, nur dass die Transplantation nicht auf dem Wege der Lymphbahnen oder Blutgefässe zu Stande kommt. Dahin gehört dann auch das Zustandekommen von Metastasen durch Contact, wie

Fig. 81.



Carcinommetastase des Dünndarms. Lupenvergrösserung.

man es an gegenüberliegenden Hautflächen wahrnimmt, zwischen Ober- und Unterlippe, zwischen den Labien, in der Vagina, im Oesophagus, zwischen Zunge und Wange etc. Hierbei werden Geschwulstteile direct in eine zufällig entstandene Wunde transplantirt, wie es auch zu Stande kommt bei Operationen, wenn sich die Krebsmilch über die Operationswunde ergiesst.

Man hat mehrfach noch die Möglichkeit angenommen, dass auch durch den Verdauungstractus Geschwulstzellen verschleppt werden, und sich weiter unten im Darm ansiedeln könnten. Es hat das a priori wenig Wahrscheinlichkeit, denn sowohl der Magen-, wie der Darmsaft sind sehr intensive Zellgifte, denen die nackten Geschwulstzellen hilflos preisgegeben sind, und nur ganz widerstandsfähige Bacterien und einige tierische Parasiten mit besonderen Schutzvorrichtungen nicht erliegen. Untersuchungen an geeigneten Fällen haben mir aber auch gezeigt, dass solche metastatische Tumoren

nicht von der Schleimhaut in die Tiefe gewachsen sind, sondern umgekehrt von der Submucosa aus die Schleimhaut durchbrochen haben. Das Beispiel der Fig. 81 zeigt das in ganz typischer Weise. Es handelte sich um ein primäres Magencarcinom mit zahlreichen Metastasen im Jejunum und Ileum. An den Knötchen sieht man, dass die Schleimhaut über die Geschwulst wegzieht, und von dieser vorgedrängt im Centrum nekrotisch angeordnet ist. Von der Peripherie nach dem Centrum zu nimmt der Schwund der Schleimhaut allmälig zu. Die ältesten Teile der kleinen Geschwulst liegen in der Submucosa. Ganz ähnliche Verhältnisse sah ich bei einem Zungencancroid, das Metastasen im Oesophagus erzeugt hatte. Metastasen im Darm von einem Melanosarcom des Auges aus stellten sich ebenso dar, und hier konnte von einer directen intestinalen Uebertragung nicht die Rede sein. Es sind also auch hier zweifellos die Lymph- und Blutbahnen, die die Vermittelung der Transplantation übernehmen.

Capitel X.

Ueber die Aetiologie der bösartigen Geschwülste.

Fast alle sogenannten Geschwulsttheorien haben sich auch mit der Aetiologie befasst, und es sind besonders in früherer Zeit die Anschauungen über Histogenese und Aetiologie nicht scharf genug getrennt worden. In Wirklichkeit haben diese beiden Dinge zunächst gar nichts mit einander gemein, und sie kommen nur insofern zusammen, als jede Vorstellung über die Aetiologie, die wir uns bilden, in Uebereinstimmung stehen muss mit unseren Kenntnissen der Histogenese und Morphologie. Finden sich da Widersprüche, so kann man sicher sein, dass die Theorie über die Aetiologie eine falsche ist. Ueber theoretische Betrachtungen ist man auch bisher nicht hinausgekommen, denn es ist noch Niemandem gelungen, in irgend einer Weise maligne Tumoren experimentell zu erzeugen, obwohl es eine ganze Anzahl von Tieren giebt, die an Carcinomen, Sarcomen und anderen malignen Tumoren spontan erkranken. Bemerkenswert ist, dass diese Geschwülste auf die Säugetiere beschränkt zu sein scheinen und bei Vögeln nur sehr selten vorkommen. Es ist mir kein Fall von malignem Tumor bei Kaltblütern bekannt.

Die erste discutabele Theorie über die Aetiologie der malignen Geschwülste stammt von Thiersch (18). Er stellte sich vor, dass im höheren Alter, oder durch irgend eine Erkrankung das Bindegewebe geschwächt werde, und das Epithel dadurch das Uebergewicht bekomme und in die Tiefe wachsen könne. Das sollte die Ursache der Carcinome sein. Diese Anschauung hat etwas sehr Bestechendes, und sie würde durchaus übereinstimmen mit den neueren Anschauungen über den Kampf der Teile im Organismus, wie sie Roux (216) entwickelt hat, und schon früher von Boll (217) gestreift wurden. Trotzdem aber steht diese Theorie im Widerspruch mit einer Reihe von Tatsachen aus der Geschwulstlehre. Sie erklärt nicht, warum doch nur bei einer verhältnissmässig geringen Anzahl von Individuen Krebs auftritt, sie erklärt weiter nicht die Geschwülste bei jugendlichen Individuen. Direct widerspricht ihr aber die Tatsache, dass Carcinome bei jungen Individuen schneller wachsen und ausgedehntere Metastasen machen, als bei ganz alten Menschen. Das müsste, wenn die Thiersch'sche Anschauung richtig wäre, gerade umgekehrt sein. Schnell

wachsende Carcinome mit ausgedehnten Metastasen sind bei Greisen geradezu eine Seltenheit, während jugendliche Menschen, wenn sie einmal das Unglück haben, an Carcinom zu erkranken, in der Regel auch durch die Operation nicht gerettet werden, sondern unter zahlreichen Metastasen gewöhnlich in kurzer Zeit zu Grunde gehen.

Auch Cohnheim (218) hat seine Geschwulsttheorie nicht nur als histogenetische, sondern auch als ätiologische aufgefasst. Er hat jedoch selbst schon gerade hierin die schwächste Seite seiner Lehre gesehen, denn wenn es nun wirklich richtig wäre, dass embryonale Zellen irgend wo liegen blieben im Körper, so würde doch nicht erklärt sein, warum diese nun auf einmal anfangen zu wachsen. Die Theorie wird auch dadurch nicht wahrscheinlicher, dass Roux (219) gefunden hat, dass Furchungszellen vom Frosch unbenutzt liegen bleiben können und von den Körperzellen umwachsen werden. Wenn nun wirklich so etwas beim Menschen vorkäme, so wäre doch noch nicht nachgewiesen, dass aus solchen Zellen maligne Tumoren entständen, und warum sie plötzlich anfangen zu wachsen. Die Heterotopien beim Menschen sind etwas ganz anderes als liegengebliebene embryonale Zellen. Es sind überhaupt keine embryonalen, sondern vollkommen ausdifferenzirte Zellen. Dadurch unterscheiden sie sich von embryonalen durchaus, und wenn aus solchen Heterotopien besonders leicht Geschwülste entstehen, so hat das nichts mit der Embryonalität der Zellen zu tun. Allein bei den Zellen der Naevi könnte man auf die Vorstellung kommen, dass es nicht ausdifferenzirte echte embryonale Zellen seien. Indessen wüsste ich nicht, mit welchen Zellen des Embryo diese nun eine besondere Aehnlichkeit hätten und ich glaube, jeder würde in Verlegenheit geraten, wenn er das angeben sollte. Ich habe die Vermutung geäussert, es möchten anaplastische Bindegewebszellen sein, d. h. Zellen, die an Differenzirung verloren haben. Die Anaplasie geht aber nicht auf demselben Wege rückwärts, den die embryonale Entwickelung der Zelle vorwärts genommen hat (48); es sind also embryonale Zellen, die noch nicht ausdifferenzirt sind und anaplastische Zellen, die an Differenzirung verloren haben, durchaus verschieden.

Aber auch die Anaplasie hat mit der Aetiologie nichts zu tun. Es ist eine rein histogenetische Theorie. Obwohl ich das zu wiederholten Malen ausdrücklich erklärt habe, so hat Ribbert neuerdings wieder seine Angriffe gegen die Anaplasie damit begründet, dass dadurch die Proliferation der Zellen nicht erklärt sei (148). Warum die Krebszelle sich vermehrt, habe ich in der ganzen Frage der Anaplasie nirgends diskutirt und habe dies sogar ausdrücklich abgelehnt, und ich erkläre das hier noch einmal, dass die Anaplasie sich ausschliesslich auf die Morphologie und Physiologie der Tumoren bezieht, aber nicht auf die Aetiologie.

Ribbert betont jedoch an den verschiedensten Stellen, dass seine Theorie auch eine ätiologische sei. Er stellt sich vor, dass eine Entzün-

dung durch verschiedene Ursachen zu Stande kommen kann, dass durch diese einzelne Zellen losgelöst werden und nun in die Lage kommen, die ihnen innewohnende Proliferationsfähigkeit zu äussern. Die Ursache des Carcinoms ist also für Ribbert die entzündliche Proliferation, die die Zelle aus ihrem Zusammenhang loslöst. Die Ursache des Wachstums dieser Zelle ist der aufgehobene Widerstand der übrigen Gewebe durch die Entzündung. Die Gründe, die hiergegen vorzubringen sind, wurden schon in den Capiteln über die Physiologie und Histogenese auseinandergesetzt. Es ist nicht erklärt, warum nicht in jedem Fall einer solchen Entzündung oder einer solchen Loslösung der Zellen ein Carcinom entsteht. Es ist nicht erklärt, warum Carcinome ohne eine solche Entzündung zu Stande kommen. Es ist gar nicht berücksichtigt, dass die Anaplasie der Zellen in vielen Fällen schon wahrnehmbar ist, wenn eine Loslösung der Zellen überhaupt noch gar nicht stattgefunden hat. Und um diese Schwierigkeiten zu umgehen, hat Ribbert die Anaplasie überhaupt geleugnet und als eine unwesentliche secundäre Variation der Zellen dargestellt.

Von jeher hat man der Aetiologie der Krebse im weitesten Sinne des Wortes durch statistische Erhebungen beizukommen versucht und zwar nach mehreren Richtungen hin. Zunächst suchte man festzustellen, ob die Krebse erblich seien. In den statistischen Erhebungen findet man eine ganze Anzahl von Angaben darüber. Die älteren Aufzeichnungen sind jedoch gar nicht zu verwerten, da sie zu vielerlei zusammenwerfen, Carcinome, Sarcome, gutartige Geschwülste, syphilitische Affectionen, Lupus etc. Auch die neueren Statistiken leiden an dem Fehler, dass sie die Carcinome der verschiedenen Organe nicht trennen und als vererbt ansehen, wenn der Vater einen Lippenkrebs, der Sohn einen Magenkrebs und die Enkelin einen Uteruskrebs hat. Es giebt ja in dieser Beziehung sehr merkwürdige Fälle, von denen der berühmteste zweifellos der von Broca (220) ist. Von den Nachkommen einer 1788 an Brustkrebs gestorbenen Frau starben in der nächsten Generation 4 Töchter an Krebs, in der darauf folgenden 10 Kinder aus zwei Ehen, in der 4. Generation wieder eine Tochter an Krebs. Aber die Carcinome hatten alle einen sehr verschiedenen Sitz, in der Mamma, dem Uterus, dem Magen und der Leber. Wenn man sich auf ein Organ beschränkt, so werden die Fälle gleich sehr viel geringer. Zu grosser Berühmtheit ist in dieser Beziehung eine Beobachtung gelangt, weil sie die Familie Bonaparte betrifft. Napoleon I., dessen Vater und zwei seiner Schwestern erlagen dem Magenkrebs (222). In der Deutschen Chirurgie (221) findet sich eine Zusammenstellung von 12 Beobachtern, die nur die Mammakrebse betrifft. Unter 1685 Fällen waren 177 mal Krebs in der Familie der Patienten verzeichnet. Selbst aber, wenn man sich auf ein und dasselbe Organ beschränkt, muss man in der Beurteilung der Verhältnisse vorsichtig sein. Ich secirte eine Frau, die angegeben hatte, dass ihre beiden Eltern an Magenkrebs gestorben seien und sie ganz genau

wisse, was ihr bevorstehe. In der Tat hatte sie auch einen Magenkrebs, aber derselbe war von einem gewöhnlichen Ulcus ausgegangen und hatte deshalb wohl kaum etwas mit der erblichen Anlage zu tun, es sei denn, dass man auch das Ulcus ventriculi als eine erbliche Krankheit betrachten wollte. Die Angaben, die in der Litteratur zwar zahlreich vorhanden sind, betreffen zum geringsten Teil Carcinome, meist dagegen Enchondrome, Neurome, Myxome und Lipome. Wenn man überlegt, wie häufig Carcinome an und für sich sind, so ergiebt schon die Wahrscheinlichkeit, dass gelegentlich mehrere in einer Familie vorkommen müssen, und darüber hinaus glaube ich auch nicht die mitgeteilten Fälle deuten zu können. Jedenfalls kann ich für die Carcinome Cohnheim (218) nicht beistimmen, der die Erblichkeit derselben für erwiesen hält. Sarcome und andere maligne Tumoren sind im Ganzen seltener, als Carcinome, und darum finden auch solche Häufungen in einer Familie weit seltener statt. Es wird daher die Erblichkeit der Sarcome überhaupt geleugnet, diejenige der übrigen malignen Tumoren gar nicht in Erwägung gezogen.

Es ist fast selbstverständlich, dass die moderne Richtung der Medicin es versucht hat, die malignen Tumoren zu Infectionskrankheiten zu stempeln. Dazu war zunächst notwendig, die Infectiosität derselben zu erweisen, oder wenigstens wahrscheinlich zu machen, wie es auch mit der Rachitis versucht wird und sogar mit dem Diabetes. Man hatte ja ein gutes Vorbild an der Tuberculose und der Lepra. Auch diese Krankheiten galten ursprünglich als Erbübel des Menschengeschlechts, und es hat langer Kämpfe bedurft, bis die Einsicht durchdrang, dass dies wirklich Infectionskrankheiten seien. Zuerst wurde die Analogie der Metastasenbildung mit der Tuberculose hervorgehoben. Doch musste dieser Weg bald verlassen werden, als die Kenntniss immer gesicherter wurde, dass die Metastasen der malignen Geschwülste durch Transplantation von Geschwulstteilen zu Stande kommen. Man hat dann schon frühzeitig versucht, maligne Tumoren durch Impfung vom Menschen auf Tiere zu übertragen. Mehrfach ist in der Litteratur angegeben, dass dies mit positivem Erfolg geschehen sei. Nachprüfungen haben jedoch stets ein negatives Resultat ergeben, und auch die Experimente Langenbeck's (134) erscheinen durchaus nicht eindeutig. Besonders aber sind die Versuche von Jürgens (223) geeignet, Zweifel zu erwecken, da aus seinen bisherigen Publicationen weder hervorgeht, was er verimpft hat, noch wohin er geimpft hat, und eine genaue Beschreibung der angeblich erzeugten Tumoren überhaupt noch aussteht. Dagegen ist es mehrfach gelungen (160, 161, 224—227), maligne Tumoren von einem Tier auf ein anderes derselben Gattung zu übertragen. Wie besonders Hanau (161) scharf und deutlich hervorhebt, handelte es sich hier jedoch keineswegs um eine durch Infection erzeugte Neubildung, sondern um eine echte Transplantation. Es wurden lebende Krebszellen transplantirt, also dasselbe gemacht, was im Körper auf natürlichem Wege geschiet. Auch

scheint es, dass nicht jedes Individuum gleich empfänglich für die Uebertragung ist, sondern dass dafür besonders disponirte Tierfamilien notwendig sind.

Da also die infectiöse Erzeugung maligner Tumoren nicht gelang, so musste man sich auf klinische Erfahrungen beim Menschen stützen. Man hat sich zunächst auf Contactcarcinome bei ein und demselben Individuum berufen, deren mehrere in der Litteratur bekannt sind (230—235). Man hat solche zwischen Unter- und Oberlippe, zwischen den Labien, zwischen Zunge und Wangenschleimhaut, in Punktionskanälen bei carcinomatöser Peritonitis, besonders häufig bei Operationen gesehen, wenn der Tumor angeschnitten wurde oder einriss. Alle diese Fälle wurden schon vorher als Transplantation von Zellen gedeutet, und lassen jedenfalls keinen Schluss zu auf die Infectiosität der Tumoren. Man hat dann weiter geforscht nach Fällen, wo der Krebs von Individuum zu Individuum sich verbreitete. Zunächst sind hier diejenigen herangezogen worden, wo bei Ehegatten Carcinome vorhanden waren und besonders solche, wo die Krebse an Stellen entstanden, die in einen nahen Contact mit einander gebracht werden, wie z. B. an Portio vaginalis uteri und Glans penis. Ich glaube nicht, dass ein objectiver Beobachter aus solchen vereinzelten Beobachtungen mehr als einen Zufall ersehen wird. Höchstens könnte es sich hier auch einmal um eine Contacttransplantation gehandelt haben.

Mehrfach ist in der Litteratur über Carcinomendemien berichtet worden (236). Mir scheint dieser Ausdruck mindestens verfrüht, denn die Nachrichten über Häufungen von Carcinomfällen an einem Orte sind zu aphoristisch, um beurteilen zu lassen, wie weit hier Zufälligkeiten und andere Ursachen im Spiele sind. Ob es sich wirklich um ein infectiöses Agens handelte, ist ausser durch die Häufung der Fälle gar nicht versucht worden zu erörtern.

Aus alledem geht hervor, dass ein stringenter Beweis für die Infectiosität der malignen Geschwülste bisher nicht erbracht wurde, ja was die Carcinome, Sarcome und complicirten Geschwülste anbelangt, nicht nur ein wissenschaftliches Bedürfniss für diese Annahme nicht vorliegt, sondern, dass sogar manche Umstände dagegen sprechen. Indessen sind die letzteren nicht so gewichtig, dass sie sich nicht überwinden liessen, wenn wirklich ein Krebsparasit gefunden würde, den man züchten und mit dessen Hilfe man maligne Geschwülste erzeugen könnte. Deshalb war die Suche nach solchen Parasiten durch die Zeitrichtung wohl entschuldbar, obwohl, wie gesagt, das wissenschaftliche Bedürfniss nicht vorlag. Nur ist es zu bedauern, mit welcher Kritiklosigkeit sonst selbst zuverlässige Untersucher dabei zu Werke gingen, und wie der Parasitenfanatismus hier seine stärksten Auswüchse zeigte. Auf die Züchtung der Parasiten und die Wiedererzeugung der Krankheit ist fast überall verzichtet worden. Nur die morphologische Aehnlichkeit mit einzelnen bekannten Parasiten, oder die morphologische Absonderlichkeit einzelner Zellen und Zellproducte, oder sogar

die Formen, die nur für die Unkenntniss des Autors etwas Ungewöhnliches hatten (Korotneff's Rapalocephalus), genügten, um ein Gebilde als Parasit anzusprechen. Es soll hier weder aut eine Kritik, noch auf eine Beschreibung dieser hoffentlich überwundenen Dinge eingegangen werden, und ich will nur anführen, dass Zelldegenerationen, Zellteilungsfiguren, Secretionsproducte in und ausser den Zellen, weisse und rote Blutkörperchen und deren Zerfallsproducte, endlich die normale Carcinomzelle als Parasiten beschrieben worden sind. Daneben sind noch Bacillen und Hefepilze als Carcinomerreger angesprochen worden. In neuester Zeit ist eine Amoebe in der Ascitesflüssigkeit von zwei Carcinomkranken gefunden worden (272). Die Natur der Amoebe ist zweifellos festgestellt, über ihre Beziehung zu dem Carcinom äussern sich aber auch die Autoren mit Recht noch sehr vorsichtig.

Die grossen statistischen Untersuchungen haben besonders in England zu dem bemerkenswerten Resultat geführt, dass die malignen Geschwülste und besonders die Carcinome in einer Zunahme begriffen sind, die auch, selbst wenn man die Zunahme der Bevölkerung berücksichtigt, eine erhebliche genannt werden muss. In Deutschland, wo die Zahl der Carcinome von jeher eine geringere war, als in England, ist auch eine bedeutende Zunahme zu constatiren. Es ist wohl möglich, dass der Grund dafür in den zunehmenden besseren sanitären Verhältnissen, besonders in den unteren Völkerschichten zu suchen ist, und zwar auf folgendem Wege. Bekanntlich ist das Durchschnittsalter, das die Menschen bei uns erreichen, etwa das 33. Lebensjahr, und zwar ist diese Zahl wegen der Säuglingssterblichkeit so niedrig. Sieht man von dieser ab, so steigt das Durchschnittsalter ungefähr um ein Jahrzehnt. Die besseren hygienischen Verhältnisse haben erzielt, dass Pocken, Flecktyphus, Recurrens, Diphtherie, Typhus abdominalis seltener geworden sind. Durch die Unfallgesetzgebung, durch Einführung von Sicherheits- und hygienischen Schutzvorrichtungen in Fabriken kommen Unfälle und Berufskrankheiten seltener vor. Durch alle diese Einflüsse ist die Säuglingssterblichkeit, die vorzugsweise von Rachitis, Darmkatarrhen, Anhäufung von Geburten etc. abhängig ist, gar nicht berührt, wohl aber wird dadurch bewirkt, dass eine grössere Zahl von Menschen ein höheres Alter erreichen. Man braucht dabei noch gar nicht an das Greisenalter zu denken, sondern nur an die Zeit zwischen 40 und 60 Jahren. Es müssen, wenn das der Fall ist, die Krankheiten dieses Alters häufiger werden, nämlich Carcinome und Geisteskrankheiten, und in Wirklichkeit sehen wir auch, dass gerade diese beiden Krankheiten an Zahl zugenommen haben.

Freilich wird das vielleicht nicht der einzige Grund sein und man hat das grössere Wohlleben der breiteren Volksschichten auch noch in anderer Weise für das vermehrte Auftreten der Krebse beschuldigt. Im Gegensatz zur Lungenschwindsucht machte man seit Langem

die Beobachtung, dass die Carcinome viel mehr eine Krankheit der wohlhabenden Klassen sei. Es konnte die Ursache dafür in den Nahrungsverhältnissen gesucht werden, und man glaubte, hauptsächlich das Fleisch in dieser Richtung beschuldigen zu müssen. Besonders von englischen Autoren wurde diese Richtung vertreten, da ja in England gerade die starke Fleischnahrung mit der Häufung von Carcinom zusammenfällt. Es sind besonders Paget, Campbell de Morgan, Walshe, Ch. Moore, Marc. d'Espine (237 bis 241) u. A., die für diese Ansicht eingetreten sind. Es spricht auch für diese Anschauung, dass in Australien, wo Fleisch die Hauptnahrung bildet, Carcinome ganz ungewöhnlich häufig sein sollen. Ferner machte man die Beobachtung, dass Carnivoren, Hunde und Katzen, und bedingte Carnivoren, wie die Ratten, oft an Carcinomen leiden, während Pflanzenfresser dies seltener tun. Jedoch stehen diesen positiven Angaben eine ganze Reihe anderer gegenüber, die nicht gerade für diese Auffassung sprechen. Zunächst könnte der bessere Wohlstand dadurch wirken, dass mehr Menschen in das krebsfähige Alter kommen, während das Durchschnittsalter der ärmeren Klassen ein niedrigeres ist. Was die Tiere anbelangt, so hat man eigentlich über die Pflanzenfresser nur eine geringe Erfahrung, denn da diese meist zu unserer Nahrung dienen, so werden sie gewöhnlich schon in einem jugendlichen Alter geschlachtet. Pferde und Mäuse aber erkranken sehr häufig an malignen Tumoren, und auch bei den Ratten ist nicht zu erkennen, dass die Fleisch fressenden häufiger an Carcinom erkranken als die Pflanzen fressenden. Besonders wichtig erscheint mir eine Beobachtung Hendey's (242), der unter 102 Krebskranken, die er in Fessore behandelte, 61 fand, die einer strengen Vegetarianerkaste angehörten. In Wirklichkeit glaube ich, dass auch die Fleischnahrung nicht besonders für das Entstehen der malignen Geschwülste beschuldigt werden darf, und ich meine, dass die Aeusserungen der Autoren darüber nicht über geistreiche Speculationen hinausgehen.

Die weiteren Vorstellungen, die man sich über die Aetiologie der Tumoren gebildet hat, entstammen nicht den Massenbeobachtungen, sondern den Studien einzelner Fälle. Vielfach ist dabei zweifellos den Angaben der Patienten oder ihrer Angehörigen zu sehr Glauben geschenkt worden. Wenn man beobachtet, wie der Laie geneigt ist, bei einer eintretenden Krankheit sich eines früheren Ereignisses zu erinnern, und dies mit der Krankheit in Verbindung zu bringen, so wird man gewiss nicht zu vertrauensvoll an die Angaben über Verletzungen durch Stoss, Fall, Schlag u. s. w. herangehen dürfen. Aber selbst bei der grössten Skepsis kann man in sehr zahlreichen Fällen maligner Tumoren ein Trauma im zeitlichen Zusammenhang mit den ersten Symptomen constatiren.

Solche Traumen sind acute oder chronische und merkwürdiger Weise werden die ersten gewöhnlich bei Sarcomen, die zweiten bei den Carcinomen angegeben. Es ist ganz unzweifelhaft, dass Gliome und Gliosarcome des

Gehirns sich häufig unmittelbar an einen Stoss oder Sturz auf den Kopf anschliessen. Indessen nehme ich hier nicht an, dass die Verletzung die Ursache des Tumors sei, sondern dass dieser Reiz einen bereits vorhandenen Tumor zu stärkerem Wachstum bringt. Gerade von den Gehirngeschwülsten ist es bekannt (243, 244, 279), dass sie oft lange Zeit gänzlich latent verlaufen können und plötzlich apoplectiform zum Tode führen. Eine veränderte Blutfüllung kann einen solchen Tumor plötzlich in die Erscheinung führen. Es wäre also schon denkbar, dass der Tumor gar nicht schneller wachse, als vorher, und dass die Circulationsveränderung, die dem Trauma folgt, die Erscheinung zeitigt. Auch widerspricht es unseren Anschauungen über das Wachstum nicht, dass eine selbst leichte Commotio cerebri das Gleichgewicht in den Geweben zu Gunsten eines bereits vorhandenen Tumors ändert.

In anderen Fällen ist das Trauma jedoch ganz evident in einem Zusammenhang mit der Geschwulstentwickelung, ich meine bei gewissen Melanosarcomen. Ich habe in letzter Zeit wieder zwei solche Tumoren der Augen beobachtet. Bei dem einen hatte sich der Patient die Cornea durch einen Pulverschuss verletzt und der Tumor entstand in unmittelbarem Anschluss daran und trat einige Wochen nach Verheilung der Verletzung in Erscheinung. In dem zweiten Falle hatte der Patient 15 Jahre vor dem Tode an Glaucom gelitten, weswegen die Iridectomie gemacht wurde und das Auge in Schrumpfung überging. In diesem Auge hat sich nun später, es lässt sich nicht angeben wann, das Sarcom entwickelt, an dessen Metastasen der Patient zu Grunde ging. Auch bei den Naevis möchte ich es als gesichert annehmen, dass ihr Wachstum durch Traumen veranlasst wird. Doch deuten diese Naevi gerade auf den Umstand hin, dass immer schon vorher Etwas da sein muss, ohne das auch das Trauma nicht eine Geschwulst erzeugen könnte. Nur können wir dem bei den meisten Sarcomen, z. B. der Augen oder der Knochen, nicht nachkommen, und es macht dann den Eindruck, als sei die Geschwulst durch das Trauma allein entstanden. Chronische Reize sind weit seltener als Ursache für Sarcome angeführt worden, obwohl sich auch dafür einige Autoren ausgesprochen haben. Auf der anderen Seite aber steht es unzweifelhaft fest, dass viele, vielleicht sogar die meisten Sarcome, sich ohne eine solche Gelegenheitsursache entwickeln. Sie treten so allmälig auf, dass niemand nachher zu sagen vermag, wann die ersten Anfänge begonnen haben.

Weit häufiger und mit grösserer Sicherheit werden chronische Reizungen als Ursache für Carcinome angeführt und es giebt eine ganze Reihe von Krebsen, die daher ihren Namen erhalten haben, wie die Paraffinkrebse, die Narbenkrebse u. s. w. (253, 254, 280).

Am berühmtesten sind in dieser Beziehung seit langer Zeit die Lippenkrebse, die durch den Druck der Pfeife entstehen sollen. Es ist in der Tat auffällig, wie viel häufiger die Carcinome der Unterlippe bei Pfeifen-

rauchern sind, als bei anderen Menschen, und dass sie sich immer gerade an der Stelle entwickeln, wo die Pfeife gewöhnlich getragen wird. Der Fall, den ich schon auf Seite 87, 88 erwähnte, verdient in dieser Beziehung eine besondere Beachtung. Er betraf einen Mann, der zuerst die Pfeife rechts trug und dort ein Carcinom bekam, das exstirpirt wurde und heilte. Er gewöhnte sich nun, die Pfeife links zu tragen, worauf auf der linken Seite ein Carcinom entstand, das zu Lymphdrüsenmetastasen führte. Es ist über einen Fischer berichtet worden, der das Tau eines Netzes durch den Mund zog, wenn er die Netze ausbreitete, und im Mundwinkel ein Carcinom bekam. Von solchen und ähnlichen Berichten giebt es unzählige in der Litteratur. Plicque (245) hat eine schöne Zusammenstellung solcher Carcinome bei Tieren vorgenommen, deren Entstehung mit grosser Wahrscheinlichkeit auf chronische Traumen zurückzuführen ist.

Dass chronischer Reiz unzweifelhaft zur Carcinombildung führen kann, sieht man am deutlichsten an den Krebsen der Paraffin- und Theerarbeiter und dem Scrotalkrebs der Schornsteinfeger (246). Durch die Verunreinigungen der Haut entsteht zunächst ein Ekzem, das dann allmälig in Krebs übergeht. Der Verlauf ist genau analog der Paget'schen Krankheit an der Mamma (237, 253, 254).

An den inneren Organen tritt das Carcinom in ganz auffälliger Weise an solchen Stellen auf, die chronischen Insulten ausgesetzt sind. Im Oesophagus sind es besonders drei Punkte, an denen sich fast ausschliesslich Carcinome entwickeln, nämlich über dem Ringknorpel, an der Kreuzung mit dem Bronchus und an der Durchtrittsstelle durch das Zwerchfell. Schon bei der einfachen Schluckbewegung müssen diese Punkte einer Reizung ausgesetzt sein, ganz besonders aber bei dem Brechakt. Vielleicht ist darauf das unzweifelhaft häufigere Vorkommen der Oesophaguscarcinome bei Potatoren zu beziehen, die ja bekannter Maassen an dem Vomitus matutinus leiden, so dass das Potatorium nur mittelbar von Bedeutung wäre.

Im Magen liegen die meisten Carcinome nach dem Pylorus zu. Cohnheim (218), der sich bemühte, solche Stellen im Körper aufzufinden, wo die Häufigkeit der Carcinome mit besonderen entwickelungsgeschichtlichen Complicationen zusammenfällt, führt auch den Pylorus als eine solche Stelle an. Es muss daher besonders betont werden, dass Carcinome am Pylorus selbst recht selten sind. Die meisten Tumoren dieser Art beginnen oberhalb des Pylorus und wachsen secundär an denselben heran. Dies Verhältniss ist ganz klar, wenn man nur einmal darauf aufmerksam ist.

Im Dünndarm lassen sich bestimmte Localisationspunkte nicht auffinden, dagegen sind im Dickdarm die Carcinome am häufigsten an der Baughin'schen Klappe, an der Flexura hepatica, in der Mitte des Colon transversum und in der Mitte des Colon descendens, alles Stellen, die besonders fest mit der Umgebung verbunden sind, oder wie die Klappe an und für sich einer besonderen Reibung beim Kotdurchtritt ausgesetzt sind. An der

Flexura sinistra ist eine solche Fixirung nicht vorhanden und ich finde, dass gerade hier Carcinome recht selten vorkommen, entgegen vielfachen Angaben, die wohl z. T. auf nicht ganz genauer Feststellung der Localisation bei der Operation beruhen dürften. Im Mastdarm des Mannes ist besonders die Stelle oberhalb der Prostata disponirt. Bei Frauen finden sich hier die Krebse meist dort, wo der Darm in innige Berührung mit der Vagina tritt.

Im Munde ist sowohl an der Wangenschleimhaut, wie an der Zunge, ein Zusammenhang mit Verletzungen durch cariöse Zähne betont worden. Doch bedarf dies noch weiterer Beobachtungen, da hier in früherer Zeit und auch noch neuerdings, wenn die mikroskopische Untersuchung nicht gemacht wurde, Verwechselungen mit tuberkulösen Geschwüren vorkamen. Diese sind in der Tat äusserst leicht möglich, worauf ich schon vor 11 Jahren hingewiesen habe (247), und was ich seitdem wiederholt beobachten konnte. An der Epiglottis sitzen die Carcinome an den Stellen, wo sich auch die häufigsten Decubitalgeschwüre finden, nämlich an dem seitlichen Rande. Im Larynx würde man den häufigsten Sitz der Carcinome an den Stimmbändern vermuten und Ziemssen (248) hat sich auch dahin geäussert. Mackenzie (249) giebt dagegen die Taschenbänder als die Prädilectionsstelle an, und ich möchte mich nach meinem Material dieser letzteren Anschauung anschliessen.

In den Bronchien habe ich eine besondere Praedilectionsstelle nicht herausfinden können und ebensowenig in den Lungen, den Nieren, der Leber und den meisten anderen grösseren Drüsen. Dagegen ist von der Gallenblase vielfach behauptet worden, dass hier die Steinbildung Carcinome veranlassen könne. Es ist auch wirklich auffällig, dass kaum jemals ein Carcinom der Gallenblase ohne Steine gefunden wird. Ich habe seit Jahren besonders darauf geachtet und nur zwei Fälle ohne Steine aufgefunden. Auf der anderen Seite aber habe ich nur einen Fall gesehen, bei dem die ungewöhnlich grossen und harten Steine wohl mit Sicherheit älter waren als das Carcinom. In allen anderen war auch die Deutung zulässig, dass die Steine infolge des Carcinoms entstanden waren. Vielleicht besteht auch hier ein Circulus vitiosus, denn wir haben eigentlich keine Vorstellung darüber, wie schnell Gallensteine wachsen, und wie lange sie ohne zu wachsen und ohne Symptome zu machen in der Blase liegen können. Die Arbeit Naunyns (250) macht es zweifellos, dass losgelöste Krebspartikel zu Gallensteinbildung Veranlassung geben können. Bei der Häufigkeit der Gallensteine ohne Krebs muss man hier, glaube ich, ein non liquet aussprechen, und zwar um so mehr, als ein solcher Zusammenhang bei Steinbildung in der Harnblase, den Nieren, den Speicheldrüsen und der Prostata sicher nicht besteht.

Der Uterus ist vielleicht nur insofern für diese Betrachtung zu verwerten, als Carcinome der Portio am häufigsten sind, also derjenigen Stelle,

die besonders bei den Geburten Insulten ausgesetzt ist. Indessen würde ich daraus keine sicheren Schlüsse ziehen, da auch bei Frauen, die niemals geboren haben, diese Krebse vorkommen. Bei männlichen Geschlechtsorganen kommen besonders die Hoden in Betracht. Es wird behauptet, dass hauptsächlich eingeklemmte oder retinirte Hoden zu Geschwülsten disponirten. Wenn ich jedoch die Litteratur darauf hin durchsehe (251, 252, 281—289), so will es mich bedünken, als seien die Fälle relativ nicht häufiger als Tumoren normaler Testikel.

Die Narbenbildung berührt sich vielfach mit chronischen Insulten, da auch diese häufig nichts anderes darstellen als eine Summe kleiner, zur Narbenbildung führender Defecte. Es ist indessen wiederholt beobachtet worden, dass in Narben, die durch einen einmaligen Process entstanden waren, sich später Carcinome entwickelten. In Wirklichkeit sind Narben als chronische Reize aufzufassen, indem sie eine permanente Zerrung in dem Gewebe verursachen. Es sind meist flache Narben, in denen sich Carcinome entwickeln, solche die aus flachen Geschwüren, z. B. am Unterschenkel, oder durch Verbrennung entstehen (197). Warum gerade diese besonders zur Carcinombildung disponiren, entzieht sich vollkommen unserer Einsicht.

Dass sich aus chronischen Affectionen mancherlei Art Carcinome entwickeln können, wurde schon früher erwähnt, z. B. aus Geschwüren, aus Psoriosis linguae, aus Lupus etc.

Man wird sich natürlich die Frage vorlegen müssen, ob alle die genannten Veränderungen das Carcinom direct erzeugen, und wie das vor sich geht. Im Ribbert'schen Sinne würde es sein, anzunehmen, dass hier sich eine Entzündung bildet, die einzelne Zellen loslöst und dadurch die Geschwulst erzeugt. Indessen würde damit gar nicht erklärt sein, warum sich bei den meisten solcher Affectionen Tumoren nicht entwickeln, denn schliesslich ist die Zahl der so entstehenden Carcinome doch immer eine relative Seltenheit. Es kommt eben immer die notwendige Veränderung der Zelle hinzu, die Anaplasie, und ob diese durch einen directen Reiz, oder durch welche Ursache immer, erzeugt wird, entzieht sich gänzlich unserer Kenntniss. Auch glaube ich, dass man bei allen diesen Betrachtungen wie bei den ätiologischen Krankheitsstudien überhaupt, nicht um den Begriff der Disposition herum kommt, und es will mich auch hier, wie bei den Infectionskrankheiten, bedünken, dass der Umstand, der die Disposition schafft, zu den wichtigsten ätiologischen Momenten gehört (255). Wissen wir aber schon bei den viel genauer bekannten Infectionskrankheiten über die Ursache der Disposition sehr wenig, so lässt sich für die malignen Geschwülste gar nichts darüber aussagen. Deshalb ist auch der Rückblick auf diese ätiologischen Betrachtungen ein wenig befriedigender. Wenn man ganz aufrichtig sein will, so muss man bekennen, dass ein positives Wissen

darüber noch gar nicht existirt und Alles nur Vermutung, z. T. sogar eine auf recht schwachen Füssen stehende ist.

Nur eins möchte ich befürworten, und das halte ich für weitere Forschungen auf diesem Gebiete für wichtig, nämlich, dass die Ursache der malignen Geschwülste keine einheitliche ist. Wenn man ausgedehnte Studien der Casuistik anstellt, so wird das ganz klar, dass es unmöglich ist, alle diese Dinge ätiologisch unter einen Hut zu bringen. Mögen einige Tumoren durch Traumen entstehen, so tun dies sicher nicht alle. Mag bei vielen eine Entzündung vorangehen, so fehlt diese sicher bei anderen. Selbst parasitäre Momente mögen für manche Fälle in Betracht kommen, viele, z. B. die malignen Kystome und Mischgeschwülste, sind sicher nicht parasitär. Was es auch immer sei, was die malignen Tumoren erzeugt, man hüte sich davor, zu verallgemeinern, alle bisherigen Geschwulsttheorien sind an solchen Verallgemeinerungen gescheitert.

Capitel XI.

Ueber die Bedeutung der Befunde für die Diagnose.

Alle in den vorigen Capiteln ausgeführten Tatsachen wurden durch die Untersuchung solcher Geschwülste gewonnen, die entweder sich wirklich als maligne gezeigt hatten, indem sie metastasirten und den Tod des Individuums herbeigeführt hatten, oder diese Malignität durch genauen Nachweis ihres Vordringens in die Umgebung erwiesen war. Wir haben zunächst gesehen, was für Zustände bei wirklich malignen Geschwülsten vorkommen. Es wird sich daraus die natürliche Frage ergeben, wie weit man berechtigt ist, die Betrachtungen der vorigen Capitel umzudrehen, d. h. aus dem Vorhandensein welcher Zustände man berechtigt sein würde, die Diagnose einer malignen Geschwulst zu stellen. Es ist ja selbstverständlich, dass nicht Alles, was man bei malignen Tumoren findet, für dieselben patognomonisch ist. Vieles wird sich bei gutartigen Neubildungen, bei entzündlichen Wucherungen ebensogut finden. Manche Eigenschaften werden sich nur quantitativ, andere vielleicht auch qualitativ in malignen Tumoren von anderen Zuständen unterscheiden.

Selbstverständlich wird man auch practisch selten einen Fall zu Gesicht bekommen, an dem sich alle die Eigenschaften, die man als charakteristisch für die maligne Geschwulst auffassen könnte, vereinigt finden. In dem einen Falle wird man sich begnügen müssen, die morphologischen Verhältnisse festzustellen, in anderen wird auch die Histogenese studirt werden können. Nicht immer befinden sich die Objecte in einem für die Untersuchung günstigen Zustande, und wenn nicht unmittelbar bei der Herausnahme eines Gewebsstückes aus dem lebenden Körper die Fixirung eintritt, so entstehen schon Veränderungen, die manche Details, besonders diejenigen der Zellteilung, zu erkennen unmöglich machen. Immerhin muss man auch mit dem Rest noch etwas anzufangen wissen, auch wenn die günstigsten Bedingungen für die Untersuchung nicht mehr vorliegen.

Man bekommt practisch die Objecte in drei Formen zur Untersuchung. Die erste ist die Probeexcision. Es wird ein Teil einer klinischen Geschwulst, oder bei multiplen Tumoren, einer derselben exstirpirt und der Untersucher soll angeben, um was es sich handelt. Eine Zeit lang waren

diese Probeexcisionen an der Tagesordnung, sie wurden geradezu als etwas Notwendiges gepriesen und gefordert. In neuerer Zeit will mir scheinen, als seien sie etwas seltener geworden und zwar wie ich glaube mit Recht, da die Erfahrung gelehrt hat, dass das Anschneiden einer Geschwulst auf den Verlauf derselben einen ungünstigen Einfluss ausübt. Häufig wächst ein solcher Tumor nach der Probeexcision schneller, während er vorher ziemlich stationär war. Ist man klinisch schon davon überzeugt, dass es sich um einen Tumor handelt, der exstirpirt werden muss, gleichgiltig, ob er gutartig oder bösartig ist, so wird man besser von vorne herein die ganze Neubildung entfernen und zum Gegenstand der Untersuchung machen. Häufig aber hängt das Handeln des Chirurgen von der mikroskopischen Untersuchung ab, und dann ist die Probeexcision nicht zu vermeiden. Man richte sich aber dann so ein, dass die Operation möglichst bald der Probeexcision folgen kann, noch ehe der Tumor Zeit gehabt hat, wesentliche Fortschritte zu machen. Solche Probeexcisionen müssen also möglichst schnell untersucht werden. Der Probeexcision gleichwertig sind Partikel, die spontan entleert werden durch den After, beim Husten aus der Lunge, mit der Sonde aus dem Magen, beim Harnlassen aus der Blase und aus den Nieren. Im Ohrenausfluss können sich charakteristische Zellen entleeren, oder durch die Punktionskanüle aus dem Abdomen und der Pleura. In allen diesen Fällen handelt es sich um einzelne Zellen oder ganz kleine Bröckel, häufig schon stark macerirt, gequollen oder sonst wie verändert. Man wird von diesen Dingen, sowie von der Probeexcision für die Diagnose nicht immer viel erwarten können.

Wenn es auch in sehr charakteristischen Fällen gelingt, eine morphologische Diagnose zu stellen, so sind das doch gerade diejenigen, die auch der Kliniker gewöhnlich schon mit Sicherheit erkennt ohne Anwendung des Mikroskops. Aber gerade an den Grenzgebieten wird durch die Probeexcision meiner Erfahrung nach noch nicht sehr viel geleistet. Und gerade hier ist eine irrtümliche Diagnose schädlicher als gar keine, denn es kann dadurch das Handeln des Arztes in eine falsche Bahn geleitet werden, die zu betreten er vielleicht ursprünglich gar nicht entschlossen war.

Die zweite Form, in der Tumoren zur Untersuchung gelangen, ist die Totalexstirpation durch den Chirurgen. Man hat in diesem Fall den Vorteil, Teile der Umgebung, vielleicht noch einige verdächtige Lymphdrüsen untersuchen zu können. Auch ist dies Material in der Regel frisch zu erlangen, sodass sich geeignete Fixirungsmethoden anwenden lassen.

Die dritte Form bildet die Untersuchung an der Leiche. Diese bietet den Vorteil, dass man untersuchen kann, wo und was man will, und dass in der Regel schon der Ausgang im Grossen und Ganzen über die Natur des Tumors einen Aufschluss gegeben hat. Die Nachteile beruhen aber darin, dass die Leichenerscheinungen sehr störend wirken und schneller einsetzen als an exstirpirten Stücken, und dass die Geschwülste in den meisten

Fällen schon so weit vorgeschritten sind in ihrer Entwickelung, dass sich z. B. über die Histogenese nicht sehr viel aussagen lässt, wenn sich dieselbe nicht schon aus der makroskopischen Beschaffenheit ergiebt.

Während man aber in der ersten Form nicht immer zu einer Diagnose kommen kann, so muss dieselbe in den beiden anderen Formen stets gefordert werden. Zweifelhaft kann in der zweiten die Prognose bleiben, während sie über die feineren Zellverhältnisse mehr aussagt als die beiden anderen.

Auch für die histologische Betrachtung eines Tumors ist es wichtig, eine Anamnese zu besitzen. Wenn man sich auch nicht durch dieselbe von vorne herein nach irgend einer Richtung beeinflussen lassen soll, so ist sie doch in manchen Punkten für die Diagnose unerlässlich. Ich bekomme jährlich eine grosse Menge von Tumoren zur Untersuchung übersandt, ohne irgend welche Angabe, als die Bitte, die Diagnose zu stellen, und empfinde diesen Mangel äusserst schmerzlich. Für die histologische Diagnose sind gewisse anamnestische Momente nicht gleichgültig, und in vielen zweifelhaften Fällen geben sie geradezu die Entscheidung. Das geht schon aus der einfachen Ueberlegung hervor, dass ein Tumor an einer Stelle als maligne oder als Metastase anzusehen ist, der an der anderen Stelle durchaus gutartig sein kann. Was unter der Anamnese für einen Tumor zu verstehen ist, ergiebt sich aus Folgendem:

Zunächst ist es wichtig, die Lokalisation des Tumors zu kennen. Aus der Lokalisation kann man erfahrungsgemäss häufig auf die Histogenese schliessen, auch wenn man sie nicht direct nachweisen kann. Man weiss, dass gewisse Tumoren in der Haut nur von der Epidermis, andere nur von den Talgfollikeln ihren Ursprung nehmen. In der Parotis entwickeln sich bestimmte Tumoren nur von den Endothelien, z. B. die sogenannten Enchondrome, die mindestens eine locale Malignität besitzen, und die man ohne Anamnese an einem kleineren Stück für ein durchaus gutartiges Enchondrom eines Knochens halten könnte. Besonders aber ist es bei den Carcinomen wichtig, ihre Herkunft zu kennen, da der Zustand der Anaplasie oft nur aus dem Vergleich mit ihrem Muttergewebe erkannt werden kann. Ein Adenom der Gallenblase kann ein durchaus harmloses kleines Geschwülstchen darstellen. Dasselbe histologische Structurbild von einem Darmtumor muss man als malignes Adenocarcinom bezeichnen. Findet man in einer exstirpirten Lymphdrüse am Halse das Bild eines Cancroides, so ist die Diagnose einer Metastase fertig, findet man aber dasselbe histologische Bild an einem alten Geschwür des Unterschenkels, so ist in Erwägung zu ziehen, ob es sich nicht um eine atypische Epithelwucherung handeln könnte von ganz harmlosem Charakter. Cancroidperlen an den Tonsillen, an der Raphe des Gaumens können normal sein, dieselben von der Lippe, aus dem Larynx, vom Unterschenkel bedeuten mindestens eine pathologische Wucherung, dieselben aus der Gallenblase oder vom Oeso-

phagus oder aus der Innenfläche des Uterus zeigen unter allen Umständen die Anwesenheit eines Carcinoms an. In der Nase und im Rachen giebt es durchaus gutartige Geschwülste von exquisit carcinomatösem Bau, deren Parenchymzellen von den Endothelien ihren Ursprung nehmen. Dieselben histologischen Bilder aus der Mamma sind immer maligne Tumoren. Das sind nur einzelne Beispiele für viele, die alle zeigen, wie notwendig es ist, die Lokalisation des exstirpirten Tumors zu kennen, um eine Diagnose stellen zu können.

Weiter ist es aber häufig auch notwendig, über das Alter und Geschlecht der Individuen Auskunft zu haben. Freilich gehört das nur selten zur Diagnose, aber wo diese zweifelhaft bleibt, kann sie zur erfahrungsgemässen Beurteilung des ganzen Falles wesentlich beitragen. Ich führe einige Beispiele an: Ein 13jähriges Mädchen entleerte mit den Fäces Blut und flachpolypöse Schleimhautstücke. Die Diagnese wurde aus Rücksicht auf das Alter nicht auf Carcinom, sondern auf ulcerirte Polypen gestellt, was sich bei der Operation bestätigte. Bei einem 43jährigen Mann kamen ganz ähnliche Dinge zu Tage. Die Diagnose wurde auf Carcinom gestellt und später durch die Obduction bestätigt. Dasselbe fand bei einer ca. 50jährigen Frau statt und es wurde die Frage offen gelassen, ob es sich um ein Carcinom oder um eine ulceröse Proctitis handele. Die spätere Untersuchung ergab das letztere. Besonders ist die Frage des Alters wichtig bei der Beurteilung der Kehlkopfcarcinome, wobei Probeexcisionen noch am häufigsten gemacht werden wegen der Frage der intralaryngealen Operation. Aus kleinen Stücken, die die Basis nicht mitenthalten, ist nun einmal bei vielen Cancroiden die histologische Diagnose absolut nicht zu stellen und es ist stets notwendig, das Alter der Patienten zu berücksichtigen, um wenigstens zu einer Wahrscheinlichkeits-Diagnose zu kommen. Cancroide des Larynx unter der Mitte der 30er Jahre sind so exquisit selten, dass practisch kaum mit ihnen zu rechnen ist. Mackenzie-Semon (249) führen 3 Fälle aus eigener Praxis, 6 Fälle aus der Zusammenstellung von Ziemssen an, davon 3 sogar unter 9 Jahren — immerhin für das enorme Material verschwindend wenig. Dagegen kommen Warzen und sogenannte Papillome, deren histologisches Bild den Cancroiden im Excisionsstück täuschend ähnlich sein kann, schon im frühen Alter vor, ja Kinder in den ersten Lebensjahren können schon daran leiden. Auch Tuberkulose und Syphilis können im jugendlichen Alter Wucherungen erzeugen, die so reichliches Epithel enthalten, dass man an Carcinom zu denken berechtigt wäre. Für Sarcome und maligne Mischtumoren spielt das Alter keine Rolle, sie finden sich in jedem Alter, wenn auch in den höchsten seltener.

In vielen Fällen kann es von Wert sein, zu wissen, ob ein Tumor sich schnell oder langsam entwickelt hat, besonders in denjenigen Fällen, wo das zu untersuchende Object nicht für die Untersuchung von Mitosen vorbehandelt ist. Es ist nicht immer notwendig, dass ein schnell wachsender

Tumor maligne ist. So giebt es schnell wachsende Lipome, Angiome, selbst Adenome, die durchaus nicht bösartig zu sein brauchen. Aber eine schnell wachsende Geschwulst, die gleichzeitig zahlreiche unausgebildete Zellen enthält, ist unter allen Umständen maligne, während die schnell wachsenden Fibrome z. B. stets ausgebildete Bindegewebsfasern, die Myome ausgebildete glatte Muskelzellen, die Lipome Fettzellen enthalten u. s. w.

Endlich kann es von Wichtigkeit sein zu wissen, was für Krankheiten das betreffende Individuum überstanden hat, oder woran dasselbe sonst noch leidet. Hier kommen in erster Linie Tuberkulose und Syphilis in Betracht.

Man muss also anamnestische Angaben über die Lokalisation der Geschwulst, das Alter, Geschlecht und den sonstigen gesundheitlichen Zustand des Patienten verlangen, und schliesslich über die Zeit, seit der die Geschwulst besteht, und die ungefähre Grösse, die sie besitzt, unterrichtet sein.

Der Status beginnt mit der makroskopischen Betrachtung. Hat man den ganzen Tumor zur Verfügung, so sagt diese Betrachtung Vieles aus über die Ausdehnung, die Grenze gegen das gesunde Gewebe, die Consistenz, die regressive Metamorphose. Man hat zu constatiren, ob sich Krebsmilch abstreichen lässt oder nicht. Dieses alte Symptom, das bereits von Cruveilhier und Lebert gewürdigt wurde, hat heute noch dieselbe wichtige Bedeutung, wie früher.

Ist der Tumor sehr klein, sodass er eine Teilung schlechterdings nicht verträgt, so verzichte ich auf die frische Untersuchung und fixire ihn in toto, nachdem ich ihn vorher genau orientirt habe, eventuell mit Hilfe der Lupe oder des Präparirmikroskops. Die Orientirung, was die Basis, was die Oberfläche sei, geht bei der Fixirung und Härtung leicht verloren und wird zuweilen so entstellt, dass, wenn man diese Feststellung versäumt hat, man später ausser Stande ist, die Schnittrichtung in genügender Weise anzulegen. Als Fixirungsmethode benutze ich in der Regel ganz allgemein die concentrirte wässrige Sublimatlösung. Sie ist für menschliches Material durch nichts übertroffen, ganz besonders aber für pathologisches. Es scheint, dass der Turgor der Zellen bei der Entzündung oder bei der Geschwulstbildung die Fixirungsfähigkeit sowohl der ruhenden Zellen, als auch ganz besonders der Mitosen wesentlich fördert. Mir ist das stets aufgefallen im Vergleich mit normalen Geweben. Nur in den Fällen, wo es darauf ankommt, die fettigen Bestandteile besonders zu fixiren, nehme ich starke Flemming'sche Lösung. Es können natürlich auch alle anderen Methoden in Betracht kommen, wenn es sich darum handelt, bestimmte Formelemente oder Zustände zu untersuchen. Auch giebt es zahlreiche gleichwertige Verfahren, wie die Zenker'sche Lösung und neuerdings die verschiedenen Formaldehydmischungen u. s. w. Man soll aber in keinem Fall schematisiren, sondern sich von jeder Methode genau bewusst sein, was sie leistet. Dasselbe gilt von den Färbungen. Nichts ist schädlicher als eine diffuse Färbung, nichts ungenügender als eine isolirte Färbung der

Kerne. Kerne, Protoplasma, Intercellularsubstanz sollen in gleicher Weise deutlich dargestellt sein. Wie man das erreicht, ob durch Haematoxylin-Eosin, durch van Gieson'sche Färbung oder sonst wie, ist im Allgemeinen ziemlich gleichgültig. Vergleiche dürfen indessen nur aus gleichartig behandelten Präparaten gezogen werden.

Die Fixirung des ganzen Tumors ohne vorherige frische Untersuchung ist nur ein Notbehelf. Wenn es irgend angeht, sollte die frische Betrachtung niemals unterlassen werden. Viele Zustände der Zellformen, der Fettmetamorphose, der hyalinen und hydropischen Entartung lassen sich durch nichts wieder so schön darstellen und so sicher beurteilen, als dies frisch möglich ist. Ist das zu untersuchende Stück so klein, dass es eben noch die Teilung verträgt, so nehme ich diese mit dem Doppelmesser vor, dadurch erhält man zwei Teilstücke, die man fixiren kann, und dazwischen heraus einen feinen Schnitt zur frischen Untersuchung. Sind die Stücke grösser, so kann man weniger subtil verfahren.

Bei grösseren Tumoren untersuche man stets frisch und gehärtet je ein Stück von der Oberfläche, von der oberen Grenze gegen das gesunde Gewebe, von der Mitte und von der unteren Grenze gegen das gesunde Gewebe; ausserdem von jeder Stelle, die durch irgend eine Eigentümlichkeit besonders in die Augen fällt.

Die Schnittführung ist für die Diagnosenstellung von grosser Bedeutung. Besonders bei Carcinomen sagt ein Flachschnitt in der Regel gar nichts aus. Der Schnitt muss senkrecht zur Basis des excidirten Stückes gelegt werden, damit man von der Oberfläche nach der Tiefe zu untersuchen und die Grenzen gegen das Gesunde genau auffinden kann. Gegen diese Regel, deren Erwähnung dem einigermassen Geübten fast trivial erscheint, wird von Anfängern am meisten gesündigt.

Bei der nun vorzunehmenden mikroskopischen Untersuchung hat man mit schwachen Vergrösserungen an Uebersichtsschnitten zu beginnen und geht allmälig zu den stärksten Vergrösserungen über.

Nach diesen technischen Vorbemerkungen wollen wir nun auf die Sache selbst eingehen und untersuchen, welche der in den vorigen Capiteln angeführten Tatsachen für die Diagnose einer malignen Geschwulst verwertet werden können.

Wenn es sich darum handelt, die Diagnose an einem Organstück zu stellen, das losgelöst vom Körper zur Untersuchung gelangt, so wird man sich zunächst die Frage vorlegen müssen, ob es sich um eine echte Geschwulst handelt, oder um eine entzündliche Wucherung, eine einfache Hyperplasie, eine Infectionsgeschwulst.

Es könnte theoretisch leicht erscheinen, den Tumor inflammatorius von den Geschwülsten zu unterscheiden, und doch giebt es Fälle, wo erhebliche Schwierigkeiten entstehen, und zwar kann in doppelter Weise eine Verwechselung vorkommen, einmal, indem man eine echte Geschwulst für eine

entzündliche Wucherung hält, und dann indem die letztere eine echte Neubildung vortäuscht. Der ersteren Gefahr entgeht man am leichtesten durch recht aufmerksame und ausgiebige Beobachtung. Es kommt häufig vor, dass das Stroma der Geschwülste so stark entwickelt ist oder dermaassen kleinzellig infiltrirt ist, dass man erst nach längerem Suchen die eigentlichen Parenchyminseln entdeckt. Das ist historisch bei den Skirrhen geschehen, die man lange Zeit zu den Fibromen oder entzündlichen Verdickungen zählte. Vor Kurzem noch untersuchte ich die Probeexcision von einer Portio vaginalis uteri. Das Praeparat machte durchaus den Eindruck einer stark zellig infiltrirten Granulationswucherung. Ueberall waren neugebildete Gefässe vorhanden, die mit Leukocyten angefüllt waren und das ganze Bild war dermaassen mit Leukocyten überschwemmt, dass man zunächst nicht viel mehr, als diese sah. Erst bei genauerer Untersuchung fand ich Gruppen von protoplasmareichen Zellen, die mehrfach epithelartig angeordnet waren und sich durchaus von den geschwollenen Endothelien unterschieden. Es war zweifellos ein Carcinom. Auch in alten Geschwürsbildungen übersieht man leicht die carcinomatösen Stellen und es muss erst eine grössere Reihe von Praeparaten angefertigt werden, bevor man zu einer sicheren Diagnose kommt. In solchen Fällen ist also Vorsicht geboten, dann wird dabei ein Irrtum nicht so leicht unterlaufen. Viel leichter geschieht es, dass entzündliche Neubildungen als maligne Tumoren angesehen werden. Die Fälle sind so mannigfaltig, dass sie sich kaum erschöpfend behandeln lassen. Sowohl Epithelien wie Bindesubstanzen können durch entzündliche Veränderungen so erhebliche Wucherungen bilden, die noch dazu eine so zellige Zusammensetzung zeigen, dass schon eine erhebliche Uebung dazu gehört, diese Dinge nicht mit Carcinomen und Sarcomen zu verwechseln. Es wird sich das am besten durch einige Beispiele erläutern lassen.

In einem Falle handelte es sich um eine Darminvagination bei einem Kinde. An der Spitze der invaginirten Partie befand sich eine fast fingerdicke circuläre Geschwulst, die man geneigt sein konnte, als Tumor und somit als Ursache der Invagination zu betrachten. Die mikroskopische Untersuchung ergab, dass dies nicht der Fall war. Die Verdickung bestand aus reichlichem Bindegewebe mit elastischen Fasern und Fettgewebe. Es handelte sich offenbar um die Darmwand mit der Serosa, die entzündlich verdickt war.

Besondere Schwierigkeiten entstehen dann, wenn die Endothelien zu besonderen Wucherungen geführt haben. Es geschieht das gar nicht so selten, dass bei einfachen Entzündungen an verschiedenen Stellen des Körpers diese Zellen sich so vermehren, dass das mikroskopische Bild einen deutlich alveolären Bau darstellt. Ausser an vielen anderen Stellen findet man das besonders häufig an der Pleura bei dicker Schwartenbildung. Ob hier diese Zellhaufen von den Epithelien der Pleura oder von den

Lymphendothelien stammen, halte ich noch nicht für ausgemacht. Sie haben aber wiederholt Veranlassung gegeben, diese Dinge als Tumoren aufzufassen (256). Ich glaube, dass das irrtümlich ist, und dass es sich hier in der Tat nur um entzündliche Verdickungen handelt. In ähnlicher Weise waren wahrscheinlich die beiden folgenden Tumoren entstanden. In beiden war ein Trauma vorangegangen, das eine Mal hatte ein Stoss mit einem Balken gegen die Wange stattgefunden, das andere Mal war ein rostiger Nagel in die Hand eingedrungen und hatte hier einige Zeit gelegen. Im Laufe der nächsten Wochen entwickelte sich je ein kleiner Tumor, die beide grosse Aehnlichkeit mit einander hatten. Sie bestanden aus grossen, protoplasmareichen Spindel- und Rundzellen mit zarter Zwischensubstanz, spärlichem Stroma und sehr reichlichem Pigment. In dem Wangentumor lag das Pigment überall zwischen den Zellen und stammte daher von der durch den Stoss verursachten Blutung. In dem anderen Fall aber hatten die Zellen das Pigment aufgenommen und es war so eine vollkommene Aehnlichkeit mit einem Melanosarcom entstanden. Indessen hatte das Pigment eine Eigenschaft, die an den Melanosarcomen nicht beobachtet wird, es gab eine intensive Eisenreaction und deshalb musste man annehmen, dass das Pigment vom Rost des Nagels stammte und von den Zellen aufgenommen war. Die einfache Exstirpation beider Geschwülste führte zur definitiven Heilung.

Aber nicht nur Bindegewebswucherungen können echte Tumoren vortäuschen, sondern auch Entzündungen, die mit Epithelwucherung einhergehen. Friedländer (186) hat diesen Dingen eine sehr bemerkenswerte Abhandlung gewidmet, und dieses Auswachsen der Epithelien als atypische Wucherung bezeichnet. Man findet sie ganz besonders häufig bei den verschiedenen chronischen Entzündungsprocessen der Epidermis, die mit Wucherung auch des Bindegewebes und Bildung von Granulationsgewebe einhergehen. An den Rändern chronischer Phlegmonen, alter Geschwüre, beim Lupus etc. wachsen die Epithelleisten tief in das Granulationsgewebe hinein, verästeln sich in der verschiedensten Weise, bilden am Ende Kolben und Epithelperlen. Sie enthalten zahlreiche Mitosen, oft auch pathologische Formen. So kann in manchen Fällen die Aehnlichkeit mit Carcinom so gross werden, dass eine Verwechselung sehr nahe liegt. Ich habe Fälle gesehen, wo in der groben Structur der Wucherungen ein Unterschied von wirklichen Cancroiden nicht mehr möglich war, und wo der klinische Verlauf die Natur derselben offenbarte. In anderen aber liess sich die Diagnose an der Hand der Kenntnisse der Anaplasie ermöglichen. Ich möchte bei dieser Gelegenheit noch einmal ganz besonders auf ähnliche Verhältnisse im Larynx und an der Portio vaginalis uteri hinweisen. Im Larynx finden sich besonders bei Tuberkulose, seltener bei Syphilis, so erhebliche Epidermiswucherungen, dass die vollständige Structur des Cancroids zu Stande kommt. Hat man den ganzen Larynx zur Verfügung, so wird man

stets Tuberkel irgendwo finden, die die Diagnose ermöglichen. Handelt es sich aber bei der Untersuchung nur um eine Probeexcision, so wird die Diagnose sehr schwierig oder sogar unmöglich. An der Portio entsteht dieselbe Schwierigkeit bei den sogenannten Erosionen. Diese bestehen bekanntlich nicht aus Wundflächen, wie man früher annahm, sondern aus Inseln von Cylinderepithel, das sich vom Collum aus zwischen das normale Plattenepithel vorgeschoben hat. Diese Dinge findet man schon bei jungen Kindern und sie sind wahrscheinlich angeboren. In späterer Zeit, wenn sich hier Entzündungen entwickeln oder die Portio bei Geburten Verletzungen erleidet, wachsen mitunter die Cylinderepithelien schlauchförmig in die Tiefe und nehmen dann eine weitgehende Aehnlichkeit mit destruirenden Adenomen an, in die sie auch in der Tat übergehen können, wenn die Zellen anaplastisch werden. Es ist sehr wahrscheinlich, dass alle die Fälle von angeblich durch innere Mittel geheilten Cancroiden solche atypischen Epithelwucherungen sind. Bei der leicht möglichen Verwechselung und dem verständlichen Enthusiasmus, den solche Erfolge erregen, ist der Irrtum wohl entschuldbar. Aber es ist deshalb um so wichtiger, dass man weiss, dass solche Dinge vorkommen, die die grösste Aehnlichkeit mit Carcinomen haben und doch keine sind.

Besonderer Besprechung bedürfen die Infectionsgeschwülste, die schon durch ihre prononcirte tumorartige Beschaffenheit zu Verwechselungen mit Sarcomen führen. Es ist im Allgemeinen nicht gerade schwierig, die Tuberkel von Sarcomen zu unterscheiden, und doch giebt es Fälle, wo tuberkulöse Tumoren einen solchen Umfang annehmen und eine derartige Structur zeigen, dass sie Sarcomen nicht unähnlich sind. Hat doch Virchow (257) früher die Perlsucht der Rinder zu den Sarcomen gerechnet wegen ihres fibrösen Gerüstes, ihrer zelligen Entwickelung und ihrer oft spärlichen Verkäsung. Auch beim Menschen kommen zuweilen Perlsucht ähnliche Knoten im Peritoneum und der Pleura vor. Einmal sah ich zwei faustgrosse markige Retroperitonealdrüsen ohne Tuberkel mit nur ganz minimalen Verkäsungen und spärlichen Tuberkelbacillen. Bei allen diesen Affectionen wird man die charakteristischen Riesenzellen selten vermissen. Auch Tuberkelbacillen sind darin, aber oft so spärlich, dass sie unter dem Mikroskop nicht nachgewiesen werden. Wohl aber gelingt regelmässig die Uebertragung auf Meerschweinchen, die in solchen Fällen stets an der für sie charakteristischen Form der Tuberkulose zu Grunde gehen. Noch geringere Schwierigkeiten durch den Nachweis der Pilzrasen macht die Actinomykose, selbst wenn sie in der selteneren Form der Geschwulstentwickelung auftritt (258, 259).

Die Drüsentumoren der Pest sind neuerdings von Aoyama (262) genau untersucht worden und da er mir liebenswürdiger Weise Material übersandte, so konnte ich mich von der Richtigkeit seiner Angaben überzeugen. Man wird schon durch den klinischen Verlauf der Krankheit nicht leicht

in die Lage versetzt werden, eine Differenzialdiagnose zwischen diesen Tumoren und Sarcomen zu stellen. Aber es giebt bekanntlich bei allen epidemischen Krankheiten, besonders zum Schluss einer Epidemie, rudimentäre Fälle, die dann zu Diagnosenschwierigkeiten führen könnten. Die Bubonen der Pest stellen eine Wucherung sämtlicher drei Bestandteile der Lymphdrüsen dar: der Lymphocyten, der Endothelien und der Gitterzellen (eigentlichen Bindegewebszellen). Dabei besteht im Anfang eine erhebliche Hyperaemie mit Blutungen. Später tritt Nekrose im Gewebe auf und eitrige Erweichung. Schliesslich können die Drüsen in einen fibrös verhärteten Knoten übergehen. Die Bakterien sind massenhaft in den Drüsen vorhanden und lassen sich leicht durch Anilinfarben, nicht aber durch die Gram'sche Methode nachweisen. Es handelt sich also im Wesentlichen um Geschwülste, die den typhösen Lymphdrüsen nicht unähnlich sind, nur excessivere Grösse annehmen, und im histologischen Bild sich leicht von malignen Geschwülsten unterscheiden lassen.

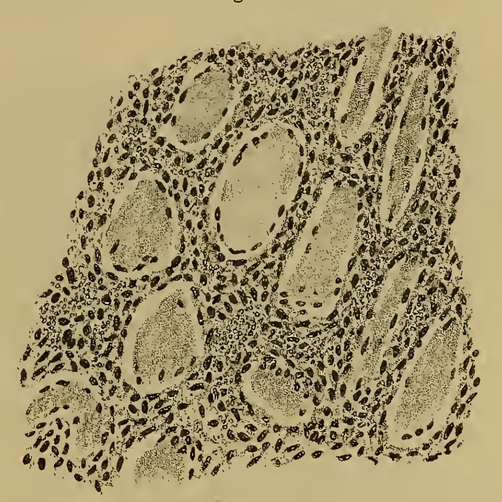
Die typhösen Wucherungen werden ebensowenig im mikroskopischen Bild zu Verwechselungen führen. Nur bei den Lymphomen der Leber könnte man an maligne metastasirende Tumoren denken. Der rein lymphatische Charakter kennzeichnet dieselben indessen genügend, um sie von Sarcomen zu unterscheiden. Nur könnte man sie mit leukämischen oder frischen syphilitischen Wucherungen verwechseln. Zuweilen macht das Melanosarcom im Darm ähnliche Geschwüre von stark pastösem Aussehen, wie der Typhus in frühen Stadien. Ist der Pigmentgehalt erheblich, so genügt er schon zur makroskopischen Unterscheidung. Auch sind diese melanotischen Wucherungen nicht auf die Peyer'schen Haufen und die Follikel beschränkt. Im Uebrigen aber ist die histologische Erscheinung dieser Sarcome so charakteristisch, dass man sie nicht leicht mit den lymphatischen Wucherungen des Typhus verwechseln kann.

Grössere Schwierigkeiten in der Differenzialdiagnose entstehen bei denjenigen Infectionsgeschwülsten, deren parasitäre Erreger nicht bekannt sind und die sich durch grössere Geschwulstbildungen auszeichnen. Es kommt hier die Leukämie, die Pseudoleukämie und die Syphilis in Betracht. Die beiden ersten unterscheiden sich in dem mikroskopischen Bild ihrer Tumoren nicht unter einander. Bei beiden setzen sich die Lymphdrüsengeschwülste aus typischen lymphatischen Zellen zusammen. Indessen sind die Follikel, die Keimcentren der Lymphdrüsen verschwunden. Die Zellen sind nur um weniges grösser, als normale Lymphocyten und lassen zahlreiche Mitosen von der typischen Form der Lymphocyten erkennen. Auch bei den Gewebsinfiltrationen in den Nieren, Milz, Leber und Hoden findet man überall die typischen Lymphocyten. Nirgends beobachtet man ein Hineinwachsen in benachbarte Gewebe, eine Verbreitung durch Propagation über ein Organ hinaus, und auch die Bestandteile der infiltrirten Organe werden nicht zerstört, sondern nur mechanisch auseinandergedrängt. Daher

kommt es, dass auch eine gänzlich infiltrirte Leber oder Niere noch vollkommen zu functioniren vermag, und durch die leukämischen Wucherungen an und für sich weder Uraemie noch Icterus aufzutreten pflegen.

Die gewöhnlichen syphilitischen Gummiknoten wird man in der Regel ohne Schwierigkeiten von den Sarcomen unterscheiden können, selbst wenn sie in der Leber, in den Lymphdrüsen oder an anderen Stellen erhebliche Dimensionen angenommen haben. Wohl für die makroskopische Betrachtung können Schwierigkeiten entstehen, nicht aber für die mikroskopische, die entweder im frischen Zustande das typische Granulationsgewebe erkennen lässt (Fig. 82), oder bei schon eingetretener Rückbildung den käsigen und fettigen Detritus von starker Narbenbildung umgeben. Anders ist es in den Fällen der schon mehrfach erwähnten spätsyphilitischen Sarcome.

Fig. 82.

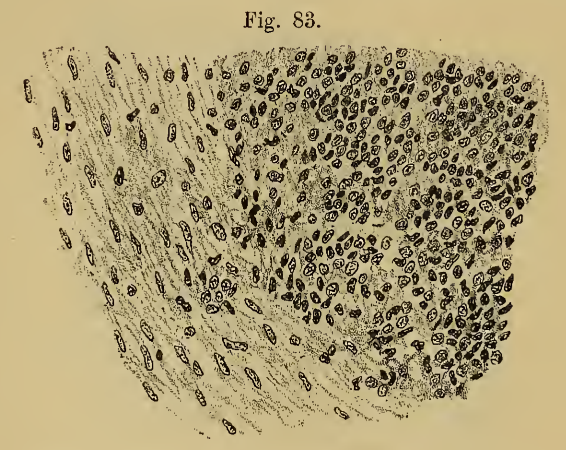


Muskelgummi. Vergr. Zeiss 4,0. Okular 4.

Die Diagnose ist um so schwieriger, als der klinische Verlauf eine überaus grosse Aehnlichkeit mit einer malignen Geschwulst hat. Der Beginn an einem Orte und das nachträgliche Auftreten am anderen, das Recidiviren nach der Exstirpation, die oft grosse Resistenz gegen antisyphilitische Kuren: Das Alles bewirkt, dass man schon mit einem starken Vorurteil an diese Tumoren herangeht. Makroskopisch fällt besonders die ausgedehnte Fettmetamorphose und Verkäsung auf. Zuweilen ist die ganze Geschwulst bis auf geringe Reste ergriffen, und man findet erst nach längerem Suchen einige intacte Zellen. Und wenn auch nicht alle Tumoren sich in diesem Zustande der regressiven Metamorphose befinden, so giebt es doch immer einige, die so beschaffen sind und die sich schliesslich ganz und gar in einen fettigen Brei auflösen. Die noch erhaltenen Stellen zeigen nun in

der Regel das vollkommenste Bild grosszelliger weicher Sarcome, bei denen nur das sehr reichliche, fein reticuläre Bindegewebe auffällt, das die Grundlage des Tumors bildet, und in dem die grösseren Zellen ziemlich locker eingebettet liegen, so dass man sie bis zu einem gewissen Grade auspinseln kann (Fig. 83). Daneben findet man meist einzelne Tumoren, die diese starke zellige Entwickelung nicht besitzen, und sich als typische Gummiknoten darstellen. Daraus geht hervor, dass man den ganzen Fall bei einiger Uebung stets als syphilitischen wird erkennen können, dass aber einzelne exstirpirte Tumoren die Diagnose oft nicht zulassen, und man nur bis zu einer gewissen Wahrscheinlichkeit kommt. Natürlich können zu Verwechselungen nur die grossen Rundzellensarcome Veranlassung geben, nicht aber die spindelzelligen, die Melanosarcome und die Sarcome mit specifischem Parenchym, wie die Osteo-, Chondro-, Glio-Sarcome und diejenigen mit Riesenzellen. Von einigen Autoren wird angegeben, dass auch car-

Fig. 83.



Sarcoma syphiliticum. Vergr. Zeiss 4,0. Okular 4.

cinomähnliche Gebilde durch Syphilis entstehen könnten, oder dass es direct syphilitische Carcinome giebt. Das muss ich nach meinen Erfahrungen durchaus leugnen. In dem ersten Falle kann es sich nur um atypische Epithelwucherungen in syphilitischen Geschwüren handeln. So oft aber auch wirklich Carcinome in früher syphilitischen Individuen entstehen, so muss man das doch nur als eine zufällige Coincidenz auffassen.

Hat man nun alle diese Infectionsgeschwülste ausgeschlossen und findet man, dass es sich wirklich um eine echte Geschwulst handelt, so tritt die wichtigste Frage an den Untersucher heran, ob der Tumor als bösartig zu bezeichnen ist, oder nicht. Wir müssen uns da zunächst an den Begriff des Bösartigen halten, der durch das Auftreten der Metastase gegeben ist. Wir werden uns erinnern, dass die Metastase nicht erst beginnt, wenn distinkte Knoten gewachsen sind, getrennt vom Primärtumor, sondern wir werden schon von Metastase reden, wenn sich einzelne lebensfähige Zellgruppen

von der Primärwucherung losgelöst haben und in tieferem Gewebe eingebettet liegen, d. h. wenn der Tumor im modernen Sinne heteroplastisch geworden ist. Doch ist dies noch nicht einmal nötig zur Diagnose. Es genügt vielmehr schon, wenn nachgewiesen wird, dass die Wucherung über die Grenzen des Organs hinaus in die Tiefe durchgebrochen ist. Freilich ist es in vielen Fällen schwierig zu bestimmen, wo bei manchen Organen die Grenzen zu suchen sind, da sich diese Grenzen mit zunehmender Wucherung verschieben können. Ein Sarcom der Tonsillen und der Lymphdrüsen, das in die Muskulatur wächst, hat die Grenzen des Organs überschritten, dasselbe hat ein Sarcom des Knochenmarks getan, das den Knochen durchbrochen hat. Aber eine Warze der Haut wächst nicht nur nach oben und aussen, sondern wächst auch in die Tiefe, sie verschiebt die unteren Grenzen der Epidermis und doch ist sie kein Carcinom. Wir müssen uns hier vielmehr an das Kriterium der Auflösung der benachbarten Teile halten. Besitzen die Epithelien eine Membrana propria, so verschwindet dieselbe. Die Lymphspalten treten offen bis an die Geschwulstzellen heran, oder man sieht, dass letztere in die Lymphspalten hineingeschoben sind. Dadurch und durch die nun eintretende Neubildung von Bindegewebe und Gefässen entsteht der alveoläre Bau in der Tiefe unter der Oberfläche, den Virchow (263) so sehr betont. Der Nachweis dieser Heterotopie der Zellen ist der wichtigste Schritt zur Diagnose und das lässt sich schon mit schwacher Vergrösserung an Uebersichtsbildern nachweisen. Nur darf man sich nicht auf die Betrachtung der Oberfläche beschränken, und darum sind Flachschnitte zu solchen Untersuchungen durchaus unbrauchbar.

Nun hat sich aber seit den Untersuchungen Virchow's unsere Kenntniss insofern verändert, dass wir die Diagnose schon verlangen müssen, wenn eine solche Heterotopie noch nicht stattgefunden hat. Die Wucherung der Krebse geht von der Oberfläche aus, und es giebt solche z. B. im Magen, die zum Tode führen, ohne jemals in die Tiefe eingedrungen zu sein. An der Portio können ausgedehnte krebsige Zerstörungen stattfinden, bei denen die Krebszapfen alle noch unter einander und mit der Oberfläche zusammenhängen. Dasselbe sehen wir zuweilen im Darm, beim Ulcus rodens, bei den Cancroiden des Oesophagus u. s. w. Es ist das ein Hineinwachsen in die tieferen Schichten unter wirklicher, nicht nur makroskopischer Continuität mit der Oberfläche. Das sind echte Krebse ohne Heterotopie der Zellen. Soll da eine Diagnose gestellt werden, so können wir nicht von dem groben Structurbild ausgehen, wir müssen an die Veränderung der Zellen selbst herantreten, wenn solche überhaupt vorhanden ist.

So kommt man in die Lage, die anaplastischen Veränderungen der Zellen aufsuchen zu müssen, will man überhaupt in solchen Fällen noch zu einer Diagnose gelangen.

Es wurde schon früher hervorgehoben, dass in dieser Beziehung nur

der positive Befund für die Diagnose von Bedeutung ist, dass aber das Fehlen charakteristischer Erscheinungen nicht notwendig die Diagnose Carcinom ausschliesst. Um die Anaplasie der Zellen zu erkennen, muss man möglichst alle dazu beitragenden Factoren ins Feld führen. Es ist zunächst dazu notwendig, dass man die Histogenese des Tumors nachweist, oder aus seiner Form und Localisation sicher erschliessen kann. Es ist weiter notwendig, dass man die morphologischen, physiologischen und ganz besonders die formativen Eigenschaften der Mutterzellen genau aus Erfahrung kennt. Dann vergleiche man zunächst die Form der Geschwulstzellen mit derjenigen der Mutterzellen. Darauf suche man sich eine Vorstellung zu bilden über die Lebensgeschichte der Geschwulstzellen, wie sie in ihrem Jugendzustande aussehen, wie sie sich weiter entwickeln, ob und in welcher Weise sie schliesslich zu Grunde gehen. Auch dieses Alles vergleiche man mit den normalen Schicksalen der Mutterzellen. Dann suche man soviel wie irgend möglich aus dem histologischen Bilde über die Function der Zellen zu erfahren. Ob sie secerniren, ob die Secretion eine normale, eine gesteigerte, abgeschwächte oder veränderte ist. Ferner ob sie eine Intercellularsubstanz bilden und ob diese der normalen des Muttergewebes entspricht, also faserig, knöchern, knorpelig oder anders ist.

Endlich kommen wir zu den Kernteilungsfiguren. Was zunächst die pathologischen Formen betrifft, so will ich nochmals wiederholen, dass das einfache Vorkommen von hyperchromatischen, abortiven oder sonstigen pathologischen Mitosen ganz ohne Bedeutung für die Diagnose ist. Sind indessen solche pathologischen Mitosen erheblich gehäuft, so kann man mit ziemlicher Sicherheit auf einen malignen Tumor schliessen. Das ist keine physiologische Notwendigkeit, sondern eine Erfahrungssache, dass eine grössere Anhäufung pathologischer Kernteilungsfiguren nur bei malignen Geschwülsten vorkommt. Es würde also theoretisch möglich sein, dass sich das auch einmal bei gutartigen Tumoren fände, aber ich habe das niemals gesehen, die pathologischen Mitosen waren bei diesen immer nur vereinzelt. Natürlich giebt es auch bösartige Geschwülste, in denen sich pathologische Mitosen nur sehr spärlich finden. Die Zahl der Mitosen hat für die Art der Geschwulst gar keine Bedeutung und es würde ganz unrichtig sein, aus einer Anhäufung von Mitosen überhaupt auf eine Malignität der Wucherung schliessen zu wollen. Das zeigt in Wirklichkeit nur eine schnelle Zellvermehrung an und findet sich überall, wo Gewebe schnell wächst oder sich schnell regenerirt. Auch eine geringe Zahl von Mitosen sieht man zuweilen in bösartigen Tumoren, wenn ein momentaner Wachstumsstillstand eingetreten ist.

Das wichtigste diagnostische Moment der Mitosen ist für mich immer die Abweichung der normalen Formen von denen des Muttergewebes. Wenn man solche Differenzen findet, so ist das ein sicheres Zeichen der Anaplasie. Um jedoch jedes Missverständniss zu vermeiden, wiederhole ich,

dass es nicht auf die eine oder andere Figur dabei ankommt, sondern dass an den physiologischen Mitosen durchweg eine Aenderung eingetreten sein muss, wenn man auf eine Anaplasie schliessen will. Nur der positive Befund ist von Wert, der negative sagt allein noch gar nichts aus.

Was sonst noch über die Mitosen in Bezug auf die Diagnose zu sagen ist, wurde bereits in Cap. III erwähnt. Alle Beobachtungen an den Mitosen haben nur einen zuverlässigen Wert, wenn sie an tadellosem Material angestellt werden. Jede Leichenveränderung macht diesen Teil der Untersuchung unmöglich, da sich die Formen sehr leicht ändern, und auch die Zahl abnimmt (123). Man ist dann nur auf spärliche Reste angewiesen, die die Zerstörung übrig gelassen hat.

Für manche Fälle kann der Nachweis der regressiven Metamorphose im Parenchym von Bedeutung sein. Alle malignen Geschwülste zeigen eine besondere Neigung zum Zerfall und besonders Carcinome, die an Oberflächen gelegen sind, bilden fast immer Geschwüre. Doch muss man sich erinnern, dass eine solche Metamorphose auch gutartigen Tumoren zukommt, z. B. den Myomen, und dass die syphilitischen Tumoren eine excessive Fettmetamorphose mit Verkäsung eingehen. Diese Eigenschaft der malignen Tumoren ist also für die Diagnose nur im Zusammenhang mit der gesammten Structur zu verwerten, und an und für sich wenig beweisend. Nur in denjenigen Fällen, wo sie eine Form darstellt, die den Mutterzellen unter anderen Bedingungen nicht eigentümlich ist, deutet sie auf die anaplastischen Veränderungen der Zellen.

Danach ist es also möglich, aus dem Parenchym der Tumoren allein die Diagnose auf die Malignität zu stellen, wie ich nochmals betonen will, nicht in allen Fällen, aber in vielen, und darin sehe ich einen Fortschritt, den die Studien über die anaplastischen Veränderungen gebracht haben. Das Stroma bietet dagegen für die Diagnose der Bösartigkeit nichts an und für sich, und nur in Gemeinschaft mit dem Parenchym vervollständigt es das histologische Bild, aus dem die Definition für die Carcinome und Sarcome abgeleitet wurde. Speciell muss hier noch einmal wiederholt werden, dass die Infiltration des Stromas für die Diagnose gar nichts aussagt, da es sowohl Carcinome giebt ohne eine solche Infiltration, als auch gutartige Neubildungen und entzündliche Wucherungen mit einer solchen.

Die Carcinome werden also diagnosticirt nach ihrer Structur, ihrem topographischen Verhalten zu den Nachbargeweben und nach den Eigenschaften ihres Parenchyms im Vergleich zum Muttergewebe.

Demgegenüber ist der Begriff des Sarcoms ein etwas willkürlicher. Zwar giebt es, wie aus den früheren Auseinandersetzungen hervorgeht, solche, die wir in gleicher Weise erkennen, wie die Carcinome. Das sind diejenigen mit specificirtem Parenchym: die Chondro-, Osteo-, Myo-, Glio-, Lymphosarcome. Die übrigen aber charakterisiren sich allein durch ihre Structur, durch die Ausbildung ihrer Zellen unter Bildung einer Intercellu-

larsubstanz. Schon Virchow hat darauf hingewiesen, dass es in solchen Fällen in das Belieben des Einzelnen gestellt ist, ob er den Tumor ein Sarcom oder anderswie benennen will. Da es sich hierbei um die Sarcome mit indifferenten Spindel- oder Rundzellen handelt, deren Vergleich mit den Mutterzellen vielfach unmöglich ist, so wird die Bösartigkeit vorzugsweise aus der Topographie erschlossen werden müssen, d. h. aus der heterotopischen Entwickelung der Geschwulst. Das Vordringen der Geschwulst in die benachbarten Gewebe giebt hier lediglich den Ausschlag für die Diagnose der Malignität. Je weiter die Geschwulst entwickelt ist, um so leichter wird die Diagnose. Gerade in den ersten Anfangsstadien aber, wo eine Entscheidung am wichtigsten wäre, da fehlen sehr häufig die charakteristischen Kriterien, und wir müssen uns mit einer Wahrscheinlichkeits-Diagnose zufrieden geben. Practisch wird man in solchen Fällen immer gut tun, die Prognose eher schlechter als besser zu stellen. Je mehr solcher zweifelhaften Tumoren man zu untersuchen Gelegenheit hat, um so häufiger wird man unliebsame Ueberraschungen erleben, und jedenfalls sollte man nie unterlassen, bei einer Begutachtung eines solchen Tumors, die Zweifel, die etwa noch bestehen könnten, zum Ausdruck zu bringen.

Während wir nun für die beiden Geschwulstformen der Carcinome und der Sarcome die Diagnose meist noch mit recht grosser Sicherheit stellen können, so ist die Malignität der complicirten Geschwülste eine durchaus schwankende und aus dem anatomischen Bilde eigentlich nur dann zu diagnosticiren, wenn die Bösartigkeit schon manifest geworden ist, d. h. wenn wirkliche Metastasen entwickelt sind. Die Erfahrung lehrt, dass alle diese Tumoren gelegentlich maligne geworden sind. Warum sie aber das eine Mal auf ihren Primärsitz beschränkt bleiben, das andere Mal denselben überschreiten und Metastasen machen, entzieht sich gänzlich der Beurteilung, ganz besonders aber derjenigen aus der histologischen Structur. Indessen giebt es solche Tumoren, die erfahrungsgemäss immer maligne werden, wenn sie nur lange bestehen. Dahin gehören die papillären Kystome der Nieren und Eierstöcke, ferner die Geschwülste aus Nebennierenteilen in den Nieren, die schliesslich in die Vena cava hineinwachsen und Metastasen in allen Organen machen, aber oft erst nach jahrelangem Bestehen.

Eine der auffälligsten Erscheinungen aller malignen Tumoren ist der sehr verschiedene Grad ihrer Malignität, wovon schon mehrfach die Rede war. Selbst Carcinome giebt es, die 10 Jahre und länger bestehen, ohne ihre Bösartigkeit in Gestalt von Metastasen zu zeigen. Man wird sich deshalb die Frage vorlegen, ob man aus der histologischen Structur etwas über den Grad der Bösartigkeit aussagen kann. Einen Anhaltspunkt dafür könnte das Studium der Anaplasie ergeben, denn es geht aus demselben zweifellos hervor, dass Zellen, die an selbstständiger Existenzfähigkeit am meisten zugenommen haben, auch am leichtesten Veranlassung zur Metastasenbildung geben müssen. Da sich nun diese durch den Grad der Abweichung vom

Müttergewebe ausdrückt, so würde ein gewisser Parallelismus zwischen dem Grad der Anaplasie und dem Grad der Bösartigkeit bestehen. Um diese Frage zu controlliren, habe ich folgende beiden Beobachtungsreihen angestellt. Einmal wurden die Metastasen und Recidive mit den Primärtumoren verglichen und es hat sich dabei herausgestellt (vergl. Cap. V), dass dieselben eine gleiche oder stärkere Anaplasie wie die Primärtumoren erkennen liessen, niemals aber eine schwächere. Ferner zeigen Tumoren mit sehr ausgedehnter Dissemination im ganzen Körper eine starke Anaplasie, solche mit ungewöhnlicher lokaler Ausbreitung ohne Dissemination eine geringe Anaplasie. Von diesem Gesetz giebt es nur seltene Ausnahmen. Für die theoretische Betrachtung konnte ich also im Grossen und Ganzen als erwiesen betrachten: je stärker die Anaplasie, um so grösser die Neigung zur Metastasenbildung. Die zweite Untersuchungsreihe betraf nun die Uebertragung dieser Theorie auf die Praxis. Zu diesem Zwecke habe ich bei allen Tumoren, die von lebenden Individuen stammten, Notizen gemacht über den Grad der Anaplasie und die daraus zu erwartende Neigung zu Recidiven oder Metastasen. Diese prognostischen Angaben wurden dann, wo es möglich war, mit dem späteren wirklichen Verlauf des Falles controllirt. Das Ergebniss war nun folgendes: Erwies sich der Tumor als stark anaplastisch, so sind Recidive und Metastasen fast niemals ausgeblieben. War jedoch der Tumor nur wenig anaplastisch, so traten entweder keine Recidive und Metastasen ein, oder es entwickelten sich solche mit stärkerer oder starker Anaplasie. Wovon es aber abhängt, dass ein Tumor stärker anaplastisch wird, lässt sich bis jetzt nicht herausbringen, und deshalb ist die Prognose in allen solchen Fällen zweifelhaft. Die starke Anaplasie sagt also auch hier wieder mehr aus, als die schwache oder nicht nachweisbare.

Werfen wir einen Rückblick auf die vorangehenden Betrachtungen, so ergiebt sich, dass in den einfachen Fällen die Diagnose der malignen Geschwülste nicht schwierig ist. Die Diagnose der Uebergangstumoren und der complicirten Geschwülste aber erfordert eine grosse casuistische Erfahrung und Kenntniss der gesammten normalen und pathologischen Histologie. Je mehr Uebung man sich hierin angeeignet hat, um so sicherer wird man die Diagnose der malignen Tumoren stellen können, wenn es sich noch um die ersten Entwickelungsstadien handelt, wenn das ausgesprochene und typische Bild des Sarcoms oder Carcinoms nicht vorhanden ist, wenn es sich um Formen handelt, die mit bisher beschriebenen Fällen nicht übereinstimmen.

Litteratur-Verzeichniss.

1. Virchow, Die krankhaften Geschwülste. Bd. I. S. 3.
2. Cruveilhier, Anatomie pathologique. Paris 1864. Bd. V.
3. Harvey, Exercitationes de generatione animalium. Amstelad. 1851.
4. Cruveilhier, Essai sur l'anatomie pathologique. 1816.
5. J. Müller, Die krankhaften Geschwülste. Berlin 1838.
6. Schwann, Mikroskopische Untersuchungen. Berlin 1839.
7. Vergl. No. 5. S. 26.
8. Lebert, Physiologie pathologique. Paris 1845.
9. Vergl. No. 1. S. 8. Bd. I.
10. Dupuytren, Bulletin de l'école de médecine de Paris. 1805.
11. Laennec, Traité de l'auscultation med. 1837.
12. Lobstein, Traité d'anat. pathol. Paris 1829.
13. Heusinger, System der Histologie. Eisenach 1822.
14. Joh. Fr. Meckel, Handbuch der path. Anat. Leipzig 1818. II. Bd. Abt. 2.
15. Fleischmann, Leichenöffnungen. Erlangen 1815.
16. Virchow, Cellularpathologie und Onkologie. Bd. I. Cap. 2.
17. Virchow's Archiv. Bd. 1. S. 94. Verhndl. der phys. med. Ges. in Würzburg. I. 1850.
18. Thiersch, Der Epithelialkrebs. Leipzig 1865.
19. Waldeyer, Virchow's Archiv. Bd. 41. 1867.
    Ebenda. Bd. 55. 1872.
    Volkmann's Hefte. No. 33. 1872.
20. Remak, Deutsche Klinik. Bd. 6. 1854.
21. Perls, Lehrbuch der allgem. Pathologie. Bd. 1. Stuttgart 1877.
22. Klebs, Handbuch der pathologischen Anatomie. 1876.
23. Birch-Hirschfeld, Lehrbuch der pathologischen Anat. 1. Aufl. 1876.
24. v. Recklinghausen, Sitzungsber. der phys. med. Ges. zu Würzburg. 1865-66. No. 15.
25. Köster, Die Entwickelung der Carcinome und Sarcome. Würzburg 1869.
26. Rindfleisch, Lehrbuch der pathol. Gewebelehre. 1. Aufl., Grundriss der allgem. Pathologie.
27. Wagner, Arch. f. Heilkunde. Bd. II. 1870.

28. Schulz, Arch. d. Heilkunde. Bd. 17. 1876.
Friedländer, Virchow's Arch. Bd. 67. 1876.
Birch-Hirschfeld, Prager med. Wochenschrift. Bd. I. 1876.
Neelsen, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 31. 1882.
Baumgarten, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1882.
Boström, Das Endothelcarcinom. Inaug.-Diss. Erlangen. 1881.
Ehrlich, Charité-Annalen. Bd. 7. 1882.
Engelmann, Ueber einen alveol. Tumor mit colloider Degeneration. Inaug.-Diss. Berlin 1871.
Lebert, Virchow's Archiv. Bd. III. 1851.
Robin, Journal de l'anat. et pathol. Bd. VI. 1869.
Schweninger, Annalen der städt. Krkh. zu München. Bd. I. 1878.
Siegert, Virchow's Arch. Bd. 34. 1865.
29. Birch-Hirschfeld, Lehrbuch der allgem. Pathol. 4. Aufl. 1889.
Ziegler, Lehrbuch der allgem. pathol. Anatomie. 7. Auflage. 1892.
30. His, Arch. f. Anat. und Phys., Anat. Abtheilung. 1882.
31. Jennings, Cancer. London 1889.
32. Waldeyer, Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 22. 1883.
33. Klebs, Allgemeine Pathologie. Jena 1889.
34. Virchow, Onkologie. Bd. II. S. 641.
35. Virchow, Sein Archiv. Bd. XI. S. 465. 1857.
36. Cornil et Ranvier, Manuel d'histologie pathologique. Paris 1884.
37. Kölliker, Handbuch der Gewebelehre. 3. Aufl. 1895.
38. Klein, Grundzüge der Histologie. 3. Aufl. 1895.
39. His, Arch. f. Anat. und Phys., anatom. Abtheil. 1894.
40. Hauser, Das Cylinderepithel-Carcinom. Jena 1890.
41. Lubarsch, Virchow's Archiv. Bd. 135.
42. Maunoir, Mém. sur les fongus medull. et hématodes. 1820.
43. Virchow, Sein Archiv. Bd. 1. S. 94. 1847.
44. Gluge, Pathologische Histologie. 1850. Jena.
45. Hannover, Müller's Archiv. 1844., Das Epithelioma. Leipzig 1852.
46. Bruch, Diagnose der bösartigen Geschwülste. Mainz 1847.
47. Virchow, Sein Archiv. Bd. 6. 1854. S. 9.
48. Hansemann, Studien über Specificität, Altruismus und Anaplasie der Zellen. Berlin 1893.
49. Barth, Ziegler's Beiträge. 1896. Bd. 19. S. 487.
50. Hansemann, Ueber die Zwischenzellen des Hodens. Virchow's Archiv. Bd. 142. S. 538. 1895.
51. Friedländer, Cancroid in einer Lungencaverne. Fortschritte der Med. Bd. III. 1885. No. 10.
52. Arnold, Die Vorgänge bei der Regeneration epithelialer Gebilde. Virchow's Arch. Bd. 46. S. 168. 1869.
53. v. Recklinghausen, Verhandl. des intern. Congr. zu Berlin. 1890. Bd. II. 3. Abth. S. 92 und 98.
54. Bard, Arch. de Phyiol. 1886. Tm. 7. S. III. p. 406.
55. Ernst, Ein verhornender Plattenepithelkrebs des Bronchus. Ziegler's Beiträge. Bd. XX. 1896.
56. Kromayer, Dermatologische Zeitschrift. Bd. III. S. 263. 1896.
57. Ernst, Archiv für mikroskopische Anatomie u. Entwickelungsgeschichte. Bd. 47. S. 669. 1896.
58. O. Israel, Verhndl. der Berl. med. Ges. 1895. S. 228. 1. Abth.

59. Cohnheim, Virchow's Archiv. Bd. 67. S. 547. 1876.
60. Billroth's Briefe. Hannover und Leipzig 1896. 36. Brief an Prof. Schmidt in Leipzig. 1864.
61. Virchow, Onkologie. Bd. II. S. 132, 136, 159, 163.
62. Weigert, Beiträge zur Kenntniss der normalen menschl. Neuroglia. Abh. d. Senckenberg. Ges. Bd. 19. Heft 2. 1895.
63. Ströbe, Entstehung und Bau der Gliome. Ziegler's Beiträge. 1895. Bd. 18.
64. Langerhans, Myoma laevicellulare malignum. Berl. klin. Wochenschr. 1893. S. 338.
65. Hansemann, Verhndl. der Ges. deutscher Naturf. und Aerzte. 1895. 2. T., 2. Hälfte. S. 8.
66. Virchow, Onkologie. Bd. III. S. 128.
67. Hansemann, Verhndl. der anat. Gesellschaft. 1891. S. 255.
68. Aoyama, Mittheilungen der med. Facultät der Ks. Japanischen Univ. zu Tokio. Bd. 3. No. 2. 1895.
69. Rudolf Volkmann, Deutsche Ztschr. für Chirurgie. Bd. 41. 1895.
70. Hansemann, Ueber Endotheliome. Deutsche med. Wchschr. 1896. No. 4.
71. Unna, Hautkrankheiten. 8. Lief. zu Orth, pathol. Anat. Berlin 1894.
72. Weichselbaum und Greenish, Oester. med. Jahrb. 1883. No. 2.
73. Birch-Hirschfeld, Lehrbuch der path. Anat. 4. Aufl. 1894. S. 841.
74. J. Israel, Verhndl. der Berl. med. Ges. 1892. I. S. 155.
75. Adler, Cystadenoma des Hodens. Deutsche med. Wochenschr. 1895. No. 32. Vereinsbeilage.
76. Kocher, Liefer. 50b der Deutschen Chirurgie. 1887. S. 414 und ff.
77. Hansemann, Berl. klin. Wochenschr. 1894. No. 31.
78. Birch-Hirschfeld und Döderlein, Ctrlbl. f. Krkh. der Harn- u. Geschlechtsorgane. Bd. V. 1894.
79. Birch-Hirschfeld, Lehrbuch der path. Anatomie. 4. Aufl. S. 842.
80. Hertwig, Festschr. an Virchow Berlin 1891. Bd. 1. S. 195.
81. Krompecher, Die mehrfache indirecte Kerntheilung. Wiesbaden 1895.
82. Neelsen, Mündliche Mitteilung. Vergl. Virchow's Archiv. Bd. 129. 1892. S. 449.
83. Hansemann, Virchow's Archiv. Bd. 119. 1890. S. 299.
84. Vitalis Müller, Virchow's Archiv. Bd. 130. S. 512.
85. Ströbe, Ziegler's Beiträge. Bd. XI.
86. Ders. Ebenda. Bd. XIV.
87. Yamagiva, Entzündliche Gefässneubildung. Virchow's Archiv. Bd. 132. S. 446.
88. Ders. Regenerirendes Sehnengewebe. Ebenda. Bd. 135. S. 308.
89. Ders. Gereizte Hornhaut. Ebenda. Bd. 137. S. 77.
90. Galeotti, Ziegler's Beiträge. Bd. 14. S. 288. 1893.
91. Hansemann, Ueber die Specificität der Zelltheilung. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 43.
92. Amann, Ueber Neubildungen der Cervicalportion des Uterus. München. 1892. S. 84.
93. Hansemann, Zelltheilung in der Epidermis. Festschr. für Virchow von seinen Assistenten. Berlin 1891.
94. Flemming, Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 24. 1884.
95. His, Zeitschr. für wissensch. Zoologie. Bd. 11, 12, 13 u. 15.
96. Rokitansky, Lehrbuch der path. Anat. Bd. I. 1855.
97. Lebert, Gallertkrebs der Leber. Virchow's Archiv. Bd. 4. 1852.
98. Virchow, Sein Archiv. Bd. 3. 1849.
99. Hansemann, Kritische Bemerkungen über die Aetiologie der Carcinome. Berl. klin. Wochenschr. 1894. No. 1.

100. Pianese, Histologie und Aetiologie des Carcinoms. Supplement zu Ziegler's Beiträgen. 1896.
101. Rawitz, Leitfaden für hist. Unters. 2. Aufl. Jena 1895.
102. Gierke, Zeitschr. f. wissensch. Mikrosk. Bd. I u. II.
103. Hansemann, Amyloiddegeneration. Verhandl. der Berl. med. Ges. 1893. 7. Juni.
104. Schmaus, Ueber Karyorrhexis. Virchow's Arch. Bd. 138. Supplement. 1895.
105. Ders. Käsige Nekrose. Virchow's Archiv. Bd. 144. Supplement. 1896.
106. Kuznitzky, Arch. f. Dermat. u. Syph. 1895. Bd. 32.
107. Benda, Dermatologische Zeitschrift. 1895. Bd. II. Heft 3.
108. Neisser, Ueber Molluscum contagiosum. Verhandl. des IV. Deutsch. Dermatol.-Congresses.
109. Ziegler, Lehrbuch der allgeb. Path. 8. Aufl. 1895.
110. Ströbe, Centralbl. für allgem. Path. 1894 (Litteraturübersicht).
111. Langhans, Virchow's Archiv. Bd. 120. 1890. S. 28.
112. Neumann, Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 14.
113. Schiele, Inaug.-Dissert. Bern 1880.
114. Marchand, Virchow's Archiv. Bd. 100.
115. Langhans in Kocher's Krankheiten des Hodens. Deutsche Chirurgie. 1887.
116. Driessen, Ziegler's Beiträge. Bd. 12.
117. Ascanazi, Ebenda. Bd. 14.
118. Ehrlich, Zeitschrift f. klin. Med. Bd. 6.
119. Hansemann, Verhandl. des anat. Congresses München 1891. Anat. Anzeiger. 1893. No. 2 u. 3.
120. Huber, Multiple Sklerose. Virchow's Archiv. Bd. 140. S. 402.
121. Jenny, Beiträge zur Lehre vom Carcinom. Inaug.-Diss. Zürich 1895.
122. van der Stricht, Le développement du sang dans le foie embrionaire. Liège. 1891.
123. Hammer, Kernteilungsfiguren in der Leiche. Inaug.-Diss. Berlin 1891.
124. Virchow, Cellularpathologie. S. 249.
125. Hansemann, Leberkrebs. Berl. klin. Wochenschr. 1890. No. 16.
126. Michelsohn, Multiplicität primärer Sarcome. Inaug.-Diss. Berlin 1889.
127. Schimmelbusch, Langenbeck's Archiv. Bd. 39. Heft 4.
128. Bucher, Ziegler's Beiträge. Bd. 14.
129. Billroth, Allgem. chir. Pathol. und Ther. 1889. S. 908.
130. Cordes, Virchow's Archiv. Bd. 145. 1896. S. 422.
131. Uhthoff, Metast. Carcinom der Choroides. Festschrift an Virchow. Bd. II. S. 423. 1891.
132. v. Recklinghausen, Festschrift an Virchow von seinen Assistenten. 2. Arbeit. Berlin 1891.
133. Virchow, Cellularpathologie. S. 258.
134. B. Langenbeck, Entstehung der Venenkrebse und die Möglichkeit, Carcinome von Menschen auf Thiere zu übertragen. Schmidt's Jahrb. 1840. Bd. 25. S. 99.
135. Miller, Verhandl. der anat. Ges. 1896. Berlin.
136. Goldmann, Verhandl. der D. Ges. für Chirurgie. 1896. S. 90—92.
137. Litteratur bei Knaut, Perforation des Speiseröhrenkrebses. Inaug.-Diss. Berlin 1896.
138. Arnold, Ueber rückläufigen Transport. Virchow's Archiv. Bd. 124. 1891. S. 385.
139. Ders. Glycogenhaltiges Myom. Ziegler's Beiträge. Bd. VIII.
140. Grawitz u. seine Schüler vergl. Heidemann, Virchow's Archiv. Bd. 129. S. 77.
141. Hansemann, Krebsstroma und Schlummerzellen. Virchow's Archiv. Bd. 133. 1893. S. 147.

142. Karg, Ueber das Carcinom. Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 34. S. 133.
143. Ribbert, Carcinom und Tuberculose. Münch. med. Wochenschr. No. 17. 1894.
144. Ders. Histogenese des Carcinoms. Virchow's Archiv. Bd. 135. 1894.
145. Ders. Centrlbl. f. path. Anat. Bd. 5. 1894.
146. Ders. Histogenese und Wachsthum des Carcinoms. Virchow's Archiv. Bd. 141. 1895.
147. Ders. Entstehung der Geschwülste. Deutsche med. Wochenschr. 1895. No. 1—4.
148. Ders. Pathologisches Wachsthum der Gewebe. Bonn 1896.
149. Ders. Entstehung der Geschwülste. Deutsche med. Wochenschr. 1896. No. 30.
150. Ders. Lungencarcinom. Deutsche med. Wochenschr. 1896. No. 11.
151. Biedermann, Papilläre Tumoren der Haut. Inaug.-Diss. Zürich 1895.
152. Markwalder, Mammacarcinom. Inaug.-Diss. Zürich 1895.
153. Lubarsch, Krebs und Tuberculose. Virchow's Archiv. Bd. 111. S. 280. 1888.
154. Kraus, Virchow's Archiv. Bd. 95. 1884.
155. Krückmann, Ebenda. Bd. 138. Supplem. 1895.
156. Meyer, Ziegler's Beiträge. Bd. 13. S. 99. 1893.
157. Ernst, Psammome. Ebenda. Bd. 11. S. 234.
158. Grawitz, Songen. Lipome der Niere. Virchow's Arch. Bd. 93. S. 39. 1883.
159. E. Meyer, Malignes Adenom der Schilddrüse. Archiv f. Laryngol. Bd. 5. 1896.
160. Hanau, Uebertragung von Carcinom. Langenbeck's Archiv. Bd. 39. Heft 3.
161. Ders. Dasselbe. Fortschritte der Med. No. 9. 1889.
162. Ponfick, Ueber Recreation der Leber. X. intern. Congr. Berlin 1890. Bd. II. Abth. 3. S. 126.
Ders. Festschrift der Assistenten für Virchow. Berlin 1891.
Ders. 66. Naturforschervers. Wien. 1894.
Ders. Virchow's Archiv. Bd. 118. S. 209. 1889.
Ders. Ebenda. Bd. 119. S. 193. 1890.
Ders. Ebenda. Bd. 138. Supplement. S. 81. 1895.
163. v. Meister, Centrlbl. f. allgem. Path. 1891. Bd. II. S. 961., Ziegler's Beiträge. Bd. 15. 1894.
164. Hansemann, Beziehungen des Pankreas zum Diabetes. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 26.
165. Klebs, Allgem. Pathologie. II. Th. 1889. S. 774 ff.
166. Ludwig Pfeiffer, Untersuchungen über den Krebs. Jena. 1893.
167. Eberth, Sarkolyse. Festschrift zur 200j. Jubelfeier d. Univ. Halle. 1894.
168. Hansemann, Die Poren der normalen Lungenalveolen. Ber. d. Kgl. Pr. Akademie. 1895. 7. Nov.
169. Baumgarten, Tuberkel und Tuberkulose. Zeitschr. f. klin. Med. XI. 1885.
170. Altmann, Elementarorganismen. Leipzig. 1890. 2. Aufl. 1894.
171. Perls, Leberkrebs. Virchow's Arch. Bd. 56. S. 436.
172. Heller, Verhdl. der Ges. Deutsch. Naturf. 1895. 2. Th. 2. H. S. 10.
173. v. Eiselsberg, Arch. f. klin. Chir. Bd. 48. 1894.
174. Karl Ewald, Wien. klin. Wochenschr. 1896. No. 11.
175. Baumann u. Roos, Vorkommen von Jod im Thierkörper. Zeitschr. für phys. Chem. H. 5 u. 6. 1895.
176. Baumann, Jodverbindungen in der Schilddrüse. Münch. med. Wochenschrift. No. 17. 1895., Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 22. H. 1.
177. Beneke, Ziegler's Beiträge. Bd. 9.
178. E. Kaufmann, Enkatarrhaphie von Epithel. Virchow's Arch. Bd. 97. 1884. S. 236.
179. Wehr, Verhandl. der Deutsch. Chir.-Ges. 1886.

180. Bernhardt, Symptomatologie u. Diagnostik der Hirngeschwülste. Berlin. 1881.
181. Hauser, Virchow's Arch. Bd. 138. S. 482.
182. Derselbe, Ebenda. Bd. 141. S. 485. 1895.
183. Hanau, Fortschr. d. Med. 1893. I. S. 13—14. Vergl. No. 121.
184. Zahn, Virchow's Arch. Bd. 117. S. 209. 1889.
185. Klebs, Erkennung der Carcinombildung. Deutsche med. Wochenschr. 1890. No. 24 u. 25.
186. Friedländer, Ueber Epithelwucherung und Krebs. Strassburg. 1877.
187. Virchow, Sein Arch. Bd. 28. S. 238.
188. Grawitz, Zwei seltene Geschwulstfälle. Inaug.-Diss. Berlin. 1873.
189. Lücke, Handb. der Chir. v. Pitha. II. Bd. 2. H. S. 181.
190. Cormalt, Virchow's Arch. Bd. 55. S. 486.
191. Waldeyer, Volkmann's Samml. klin. Vortr. No. 33. S. 169.
192. Bichat, Anat. générale. Paris. 1821.
193. Henle, Müller's Archiv. Bd. 74. 1839.
194. Vogel, Handbuch der path. Anat. Leipzig. 1845.
195. Cohnheim, Allgem. Pathol. Bd. I. 2. Aufl. 1882.
196. Desbonnets, Epitheliome et Lupus. Paris. 1894. — Bayha, Ueber Lupuscarcinom. Beiträge zur klin. Chir. III. 1887.
197. Volkmann, Rudolf, Primärer Krebs der Extremitäten. Sammlung klin. Vortr. No. 334 u. 335. 1889.
198. Schuchardt, Carcinom aus entzündl. Zuständen. Ebenda. No. 257. 1885.
199. Richard v. Volkmann, Beiträge zur Chir. 1875.
200. Paget, The origine of cancer etc. London. 1872.
201. Trélat, Rapports entre le psoriasis et l'épithéliome de la langue. Bull. d. l. soc. de Chir. 1875. 8. Dec.
202. Nedopil, Psoriasis und Zungencarcinom. Archiv für klin. Chirurg. Bd. 20. S. 324. 1876.
203. Krönlein, Arch. f. klin. Chir. Berlin. 1877. Supplem. zu Bd. 21. S. 82.
204. Hauser, Darmpolypen und Krebsentwicklung. Arch. f. klin. Med. Bd. 55. 1895.
205. Hueter-Lossen, Die Tumoren der Schilddrüse. Abriss der Chir.
207. Hauser, Chron. Magengeschwür, Beziehung zum Carcinom. Leipzig. 1883.
208. Ewald, Erkrankungen der Schilddrüse. Myxoedem. Kretinismus. Wien. 1896, Nothnagel's Handb.
209. Semon, Uebergang gutartiger Kehlkopfgeschwülste in bösartige, Sammelforschung. Berlin. 1889. Hirschwald.
210. Unna, Verhandl. der Naturforscher. Lübeck. 1895. II. Th. 2. H. S. 257.
211. Ribbert, Ebenda.
212. Virchow, Onkologie. Bd. III.
213. Volkmann, Rudolf, Endotheliale Geschwülste. Deutsche Zeitschr. für Chir. Bd. 61. 1895.
214. Hansemann, Ueber Endotheliome. Deutsche med. Wochenschr. 1896. No. 4.
215. Sudeck, Virchow's Arch. Bd. 133.
216. Roux, Der Kampf der Teile im Organismus. Leipzig. 1881.
217. Boll, Das Princip des Wachsthums. Berlin. 1876.
218. Cohnheim, Allgem. Pathol. Bd. I. S. 723. 1882.
219. Roux, Anatomische Hefte, I. Abth. II. 9.
220. Broca, Traité des Tumeurs. Bd. I.
221. Lücke u. Zahn, Deutsche Chir. Lief. 22. 1896.
222. Vierordt, Medicinisches aus der Weltgeschichte. Tübingen. 1893.
223. Jürgens, Verhandl. der med. Ges. zu Berlin. 1895. 1. Th. S. 99 u. 119. Derselbe, Verhandl. der Deutsch. Ges. f. Chir. 1896. I. S. 84.

224. Moran, Recherches exp. sur la transmissibilité de cert. néopl. Arch. de méd. exp. et d'anat. path. 1894. No. 5.
225. Wehr, Verhandl. der Deutsch. Ges. f. Chir. 1888.
226. Hahn, Berl. klin Wochenschr. 1888. No. 21.
227. Cornil, Acad. de Méd. Séance. 27. Juin. 1891.
228. v. Eiselsberg, Wiener klin. Wochenschr. 1890. No. 48.
229. Firket, Bulletin d l'Acad. royale de méd. de Belgique. 1892.
230. Lücke, Handb. der Chir. von Billroth u. Pitha. II. Bd. Abth. 1. S. 49.
231. v. Bergmann, Ursprung des Krebses. Dorpat. 1876.
232. Derselbe, Verhandl. der Berl. med. Ges. 1887. 2. Nov.
233. Hamburger, Centralbl. f. Chir. 1892. No. 14.
234. Winter, Recidive des Uteruskrebses. Stuttgart. 1893.
235. Quincke, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1875. Bd. 16. S. 137.
236. Arnaudet, Cancer dans une commune de Normandie. Union med. No. 52. 1889.
237. Paget, Lect. on tumours. London. 1893.
238. Campbell de Morgan citirt nach No. 177.
239. Walshe, On nature and treatment of cancer. London. 1846.
240. Moore, Brit. med. Journ. Aug. 26. 1865.
241. Marc d'Espine, Essay analytique etc. Genève et Paris. 1858.
242. Hendey, Citirt nach No. 221.
243. Ladame, Symptomatologie u. Diagnostik der Hirngeschwülste. Würzburg. 1865.
244. Smith, Med. Times. 30. März. 1871.
245. Plicque, Les tumeurs chez les animaux. Revue de chir. 1889. No. 7.
246. v. Volkmann, Beiträge zur Chirurgie. Leipzig. 1875.
247. Hansemann, Tuberkulose der Mundschleimhaut. Virchow's Arch. 103. Bd. 1886.
248. v. Ziemssen, Handb. d. spec. Path. u. Ther. Bd. IV.
249. Mackenzie, Krankheiten des Halses und der Nase. Deutsch von Semon. Bd. I. Berlin. 1880.
250. Naunyn, Klinik der Cholelithiasis. Leipzig. 1892.
251. Winiwarter, Beitrag zur Statist. der Carcinome. 1878
252. v. Kahlden, Neubildung b. Kryptorchie. Münch. med. Wochschr. 1887. No. 31.
253. Liebe, Ueber Theer- und Paraffinkrebse. Schmidt's Jahrb. 1892. Bd. 236. S. 65.
254. Tillmanns, Ueber Theer-, Russ- und Tabakskrebs. Deutsche Zeitschrift für Chir. Bd. XIII.
255. Hansemann, Pathologische Anatomie und Bacteriologie. Berl. klin. Wochenschr. 1895. No. 31.
256. Virchow, Verhandl. der med. Ges. 1891. S. 281. Abth. I.
257. Ders. Würzburger Verhandl. der physik.-med. Ges. 12. Mai 1855.
258. Ducor, Gaz. des hôpitaux 1896. No. 43.
259. J. Israel, Klin. Beiträge zur Aktinomykose. Berlin 1885.
260. Rieder, Ueber embolische Geschwulstmetastase. Inaug.-Diss. Dorpat 1878.
261. Clement, Ueber seltenere Arten der Combination von Krebs und Tuberculose. Inaug.-Diss. Rostock 1895.
262. Aoyama, Mittheilungen über die Pest-Epidemie 1894. Tokio 1895.
263. Virchow, Sein Archiv. Bd. 111.
264. Häberlein, Verbreitung und Aetiologie des Magenkrebses. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 44.
265. Loeb, Krebs und Tuberkulose. Inaug.-Diss. München 1889.
266. Schulthess, Statist. Untersuchungen über das Mammacarcinom. Bruns' Beiträge. 1889. Bd. 4.
267. Roth, M., Carcinom und Tuberculose. Friedreich's Blätter für ger. Med. 1889.
268. Zahn, Paradoxe Embolie. Virchow's Archiv. Bd. 115.

269. Ernst, Ueber Psammome. Ziegler's Beiträge. Bd. XI.
270. Schütz, Mikroskopische Carcinombefunde. Frankfurt a/M. 1890. Fig. 3.
271. Emanuel, Maligne Ovarialtumoren mit Primordialeiern. Zeitschrift f. Geburtsh. u. Gyn. Bd. 27. Heft 1.
272. Leyden und Schaudinn, Leydenia gemmipara. Sitzungsber. der Akad. zu Berlin 30. Juli 1896.
273. H. Meckel, De Pseudoplasmatibus in genere et de carcinomate in specie. Halle 1847.
274. Julius Vogel, Pathol. Anatomie des menschl. Körpers. Leipzig 1845.
275. Virchow, Ookologie. Bd. II. S. 165 u. 166.
276. Mauderli, Ueber Sarcombildung im Kindesalter. Inaug.-Diss. Basel 1895.
277. Ribbert, Deutsche med. Wochenschrift. 1893. No. 46. S. 1172.
278. De Castro, Ueber das secundäre Magencarcinom. Inaug.-Diss. Berlin 1890.
279. Bernhardt, Beiträge zur Symptomatologie und Diagnostik der Hirngeschwülste. Berlin 1881.
280. Löwenthal, Entstehung des Carcinoms durch mechan. Einwirkung. Arch. f. klin. Chir. Bd. 49 I.
281. Fischer, Zeitschr. f. pract. Heilkunde. Bd. I. 1864.
282. Scymonowski, Prager Vierteljahrsschr. 1864 u. 1868.
283. Kocher, Handb. von Pitha-Billroth. III. S. 122.
284. Regnoli, Osservazioni chirurgiche. (Schmidt's Jahrb. Bd. 129.)
285. Michell Clarke, Brit. med. Journ. 1865.
286. C. Wendt, New York med. Journ. 1886.
287. Böckel, Virchow-Hirsch Jahresber. 1881. Bd. II. S. 234.
288. Schädel, Kryptorchidie. Inaug.-Diss. Berlin 1869.
289. Dütschke, Die Gefahren des Leistenhodens. Inaug.-Diss. Berlin 1893.
290. Ebert, Zur Casuistik der Infectiosität des Carcinoms. Inaug.-Diss. Berlin 1895.

Gedruckt bei L. Schumacher in Berlin.







